

**ZUR ENTSTEHUNG UND ZUM ABLAUF
DER EVOZierten HEMMUNG BEI NORMO- UND
HYPOGLYKÄMIE**

**Intrazelluläre Ableitungen aus Pyramidenzellen des
sensomotorischen Kortex der Katze**

von

Joachim Faust

aus

Ipsheim

1978

1979 № 47



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548222_0091

Aus der Nervenklinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. H.H. Wieck)

ZUR ENTSTEHUNG UND ZUM ABLAUF DER EVOZierten HEMMUNG BEI NORMO- UND HYPOGLYKÄMIE

Intrazelluläre Ableitungen aus Pyramidenzellen des
sensomotorischen Kortex der Katze

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt
von
Joachim Faust
aus
Ipsheim

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. J. Vieth

Korreferent: Prof. Dr. H.H. Wieck

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1978

INHALT

1	EINLEITUNG	1
1.1	Zu den Aufgaben der Epilepsiegrundlagenforschung	1
1.2	Funktionelle Morphologie der Synapsen	3
1.3	Postsynaptische Potentiale	3
1.4	Nachhyperpolarisation	6
1.5	Formen der evozierten kortikalen Hemmung	7
1.6	"Potentiation" und "resetting"	11
2	METHODIK	13
2.1	Material	13
2.2	Präparation	13
2.3	Reiztechnik	14
2.4	Ableitetechnik	16
3	UNTERSUCHUNGEN AN PYRAMIDALTRAKTZELLEN BEI NORMO- UND HYPOGLYKÄMIE	20
3.1	Ergebnisse	20
3.1.1	Versuchsbedingungen bei Insulinhypoglykämie	20
3.1.1.1	Verlauf der Hypoglykämie	20
3.1.1.2	Intrazelluläre Ableitebedingungen	23
3.1.2	Bestimmungen des IPSP-Gleichgewichtspotentials mit PT-Reizen	23
3.1.3	Nachhyperpolarisation bei spontan aufgetretenen Aktionspotentialen	28
3.1.3.1	Zeitdauer und Amplitude	28
3.1.3.2	E_{NHP} -Bestimmung	29
3.2.3.3	Verhalten des NHP bei tiefer Hypoglykämie	33
3.1.4	Verschiedene Formen der evozierten kurzdauernden Hemmung	33
3.2	Diskussion	38
3.2.1	Die epileptogene Wirkung der Hypoglykämie	38
3.2.2	Zum ionalen Entstehungsmechanismus des IPSP	40
3.2.3	Kurzdauernde Formen der evozierten Hemmung bei Normo- und Hypoglykämie	43
4	ZUSAMMENFASSUNG	45
	LITERATURVERZEICHNIS	47

1 EINLEITUNG

1.1 Die Bedeutung der Epilepsiegrundlagenforschung für die Klinik

Die hier vorliegende Arbeit stellt sich in den weiten Rahmen der Epilepsieforschung. Eine bedeutende Aufgabe solcher Grundlagenforschung besteht darin, die unterschiedlichen pathogenetischen Bedingungen, die zu Krampfanfällen führen können, tierexperimentell zu erzeugen und den jeweils zugrunde liegenden syndromgenetischen Mechanismus aufzuklären. Da es eine Vielzahl experimenteller Möglichkeiten gibt, durch chemische, elektrische und auch kombinierte Reize des Kortex oder seiner Afferenzen fokale oder generalisierte Anfälle zu erzeugen, seien hier beispielhaft nur diejenigen benannt, die in engem Zusammenhang mit den hier zu erörternden Befunden stehen.

So gelingt es etwa, durch lokale Aufbringung von Strychnin (100 b, 147 b) oder Penidilin (11, 12, 42, 43, 44, 118) auf die Cortexoberfläche einen epileptischen Focus zu etablieren. Dessen Aktivität fände im menschlichen EEG wahrscheinlich seine Entsprechung in den polyphasischen steilen Wellen des Jackson-Anfalls oder der spitzen Wellen des freien Intervalls (32).

Vor allem den EEG Mustern humaner Grand-Mal-Aktivität ähnliche EEG-Erscheinungen können durch eine Gruppe von systemisch zugeführten krampfauslösenden Stoffen hervorgebracht werden (61, 62, 131), die eine weitere Gemeinsamkeit in der von ihnen bewirkten Veränderung des cerebralen Metabolismus besitzen. Als hauptsächliche Vertreter dieser Gruppe sind Ammoniumsalze, Fluorfettsäuren, Methioninsulfoximin und die Insulinhypoglykämie zu nennen. Sie alle führen bereits präkonvulsiv zu einer drastischen Akkumulation von Ammonium im Hirngewebe (57, 158, 159, 166, 169), wobei die Latenz, mit der die Krampfanfälle auftreten, gut mit dem Zeitintervall übereinstimmt, das zum Aufbau kritischer Ammoniumkonzentrationen erforderlich ist. Die Tatsache, daß Ammonium selbst Anfälle hervorrufen kann, ist schon lange bekannt (2, 62, 76, 158, 171), es galt bisher unspezifiziert als "neurotoxisch" (112).

Der membranphysiologische Mechanismus dieser epileptogenen Wirkung wurde erst in den letzten Jahren aufgedeckt (109, 113). Auch die hier in Frage stehende Hypoglykämie führt zu einer erhöhten Krampfbereitschaft des Zentralnervensystems (ZNS) (35, 61, 63, 70, 119, 120, 129, 168), wobei sich dieses Problem nicht nur im Tierexperiment, sondern durchaus auch in der allgemein- und klinikärztlichen Praxis stellt. Eine ebenso kurze wie auch übersichtliche Zusammenschau der beobachteten neuropsychiatrischen Befunde findet sich bei NEUNDÖRFER (122).

Als gesichert darf gelten, daß im epileptischen Anfall hemmende Mechanismen gegenüber erregenden nicht mehr ausreichen (81). Hieraus ergibt sich als weitere bedeutende Aufgabe der Epilepsieforschung, nicht nur die Überwindung der Hemmung im epileptischen Anfall, sondern auch deren grundlegende Mechanismen unter "Normalbedingungen" zu studieren - dies sowohl hinsichtlich der an der Zellmembran ablaufenden ionalen Prozesse, der verschiedenen Formen der Hemmung wie auch der gegenseitigen Verknüpfung und Einwirkung von Neuronen.

Die meisten Daten über Hemmung im ZNS wurden am Rückenmark (RM) erhalten (47). Die Gründe hierfür liegen in der verhältnismäßig einfachen experimentellen Zugänglichkeit des RM sowie in dessen relativ überschaubaren Neuronenverknüpfungen mit definierten Ein- und Ausgängen. Da bei den meisten Anfallsformen für die Entstehung und Aufrechterhaltung des Anfalls jedoch die Hirnrinde große Bedeutung hat (81), ist trotz erhöhter methodisch-experimenteller Schwierigkeiten die Untersuchung kortikaler Hemmungsvorgänge unerlässlich.

Im folgenden sollen nun die zum Verständnis dieser Arbeit erforderlichen neurophysiologischen Grundlagen und verschiedene experimentell erhobene Befunde dargestellt und die jeweiligen Fragestellungen angegeben werden, deren Klärung in dieser Arbeit versucht wird.

1.2 Funktionelle Morphologie der Synapsen

Die Hemmung kortikaler Nervenzellen findet - soweit bekannt - überwiegend postsynaptisch statt. Im axonalen Endköpfchen, dem erweiterten Abschnitt, in welchem die präsynaptische Faser endet, befindet sich eine große Anzahl von Vesikeln (127), die vorgebildete Portionen eines chemischen Überträgerstoffes enthalten (145). Durch einen ankommenden Impuls wird eine bestimmte Menge dieser Transmittersubstanz freigesetzt (73), diffundiert rasch durch den schmalen synaptischen Spalt (126) und verbindet sich mit den an der postsynaptischen Membran befindlichen Rezeptormolekülen (28, 144). Hierdurch verändern sich die Membraneigenschaften derart, daß ein postsynaptisches Potential (PSP) entsteht. Solche Synapsen (153) können am Zellsoma selbst, am Dendritenbaum und auch am Nervenzellaxon gelegen sein.

Anhand hier im einzelnen nicht interessierender morphologischer Kriterien lassen sich zwei Synapsentypen, Typ 1 und Typ 2, unterscheiden (65, 66, 68). Bei axo-somatischen Synapsen ist meist Typ 2, bei axo-dendritischen Verbindungen ist an den dendritischen Dornen meist Typ 1 anzutreffen, während am Dendritenstamm beide vorkommen (18, 68, 106, 107). Außer dieser Zuordnung von Morphologie und Lokalisation soll noch eine weitere enge Beziehung zur Funktion bestehen. So wird den Typ 1-Synapsen eine erregende Übertragung, den vorwiegend am Zellsoma liegenden Typ 2-Synapsen eine hemmende Wirkung zugeschrieben. Dies soll jedenfalls in bestimmten Hirngebieten, so z.B. im Kleinhirn (5, 128), im Hippocampus (5, 106, 142) und auch im Neocortex (94, 142, 161) zutreffen.

1.3 Postsynaptische Potentiale

Im Ruhezustand sind die Konzentrationen von Natrium-Ionen (Na^+) und Chlor-Ionen (Cl^-) extracellulär viel höher als im Zellinnern, und umgekehrt ist die Konzentration der Kalium-Ionen (K^+) intracellulär weit höher (1, 56), wobei diese Ionenverteilung durch einen aktiven Mechanismus, die Natrium-Kalium-Pumpe, aufrecht erhalten wird (67). Weiterhin ist die Zellmembran für die jeweiligen Ionenarten

verschieden durchlässig, am besten für K^+ und Cl^- , deutlich weniger gut für Na^+ und gar nicht für A^- (große Eiweißanionen) (1, 55, 180). Aufgrund dieser verschiedenen Konzentrationsgradienten und Permeabilitäten kommt es zu einer positiven Gesamtladung an der Außenseite der Membran und zu einer negativen an der Innenseite, so daß im Zellinnern ein Ruhemembranpotential (RMP) von etwa $-$ (minus) 90 mV meßbar ist (69, 91, 92, 123). Die aktuelle und absolute Höhe dieses RMP wird schließlich noch von den in ständiger Konkurrenz liegenden hemmenden und erregenden Zuflüssen bestimmt, wodurch sich ein aktuelles Membranpotential zwischen -40 und -70 mV einstellt (47, 54, 77, 148, 170, 178, 179).

Durch die oben schon geschilderte Reaktion zwischen Überträgerstoff und postsynaptischem Rezeptor wird selektiv die Membranpermeabilität erhöht, die nun bestimmte Ionenströme zuläßt. Kurzzeitig wird also der Membranwiderstand (R_m) erniedrigt, oder umgekehrt gesprochen, die Membranleitfähigkeit erhöht (135, 175). Diese Ionenströme führen zum Aufbau postsynaptischer Potentiale, die lokal begrenzt entstehen und in direkter Abhängigkeit von der ausgeschütteten Transmittermenge abgestuft sind (47, 83). PSP können mono- oder polysynaptisch entstehen, letzteres sowohl durch räumlich summierte PSP verschiedener Synapsen als auch durch zeitliche Summation von wiederholten Entladungen immer genau der gleichen Synapsen oder durch beide Vorgänge (47).

Durch erregende PSP (EPSP) wird das RMP in depolarisierender Richtung verändert, das heißt weniger negativ. Bei Erreichen einer bestimmten Potentialschwelle wird dann schlagartig - und im Gegensatz zum PSP einem Alles- oder Nichts-Gesetz folgend - ein Aktionspotential (AP, "spike") ausgelöst. Umgekehrt bewirkt das hemmende PSP (IPSP) eine Hyperpolarisation der Membran und damit eine Entfernung von dieser Entladeschwelle (47).

Für jede einzelne Ionenart existiert ein Gleichgewichtspotential (z.B. E_{K^+} , E_{Cl^-}), das heißt ein bestimmtes Membranpotential, bei dem Ionen ein- und -ausstrom genau gleich sind. Ebenso gibt es für so komplexe Vorgänge wie die PSP ein solches Gleichgewichts-

potential (E_{IPSP} , E_{EPSP}). Das hier besonders interessierende E_{IPSP} wurde an spinalen Motoneuronen und kortikalen Pyramidenzellen etwa 20 mV negativer als das RMP gemessen, also bei ca. -80 mV (30, 110, 156). Fiele das RMP einmal mit dem E_{IPSP} zusammen, so käme nach erfolgtem Reiz trotz eines entsprechenden Transmitterauswurfes keine Potentialänderung, also keine die Membran hyperpolarisierendes IPSP zustande, da beim E_{IPSP} der gesamte Nettoionenstrom gleich null ist. LUX et al. (113) konnten nun an spinalen Motoneuronen der Katze zeigen, daß die Gabe von Ammonium eine selektiv die postsynaptische Hemmung betreffende Hemmungsreduktion - und damit erhöhte Krampfbereitschaft! - bewirkt, die über eine E_{IPSP} -Verschiebung in depolarisierender Richtung, das heißt, an das RMP heran, vor sich geht. Auf genau die gleiche Weise kommt es an den spinalen Motoneuronen auch unter Insulinhypoglykämie zu einer nahezu kompletten Auslöschung des IPSPs, identisch der bei externaler NH_4^+ -Zufuhr (105, 112). Bei den vorliegenden Untersuchungen sollte nun geprüft werden, ob nicht nur im Rückenmark, sondern auch im sensomotorischen Cortex der Katze eine solche Verschiebung des IPSP-Gleichgewichtspotentials bei Hypoglykämie auftritt.

Der ionale Entstehungsmechanismus des IPSP wurde erstmals 1955 von COOMBS et al. an spinalen Motoneuronen untersucht (30). Damals wurde angenommen, daß am Aufbau des IPSP Kalium- und Chlorionen beteiligt sind. Diese Annahme gründete sich hauptsächlich auf die Feststellung, daß das E_{IPSP} bei ca. -80 mV gefunden wurde und damit zwischen dem E_{K^+} , das mit -90 mV, und dem E_{Cl^-} , das in Höhe des RMP kalkuliert wurde (29, 30), lag. Hierbei sollte die postsynaptische Hyperpolarisation durch eine synaptisch induzierte Leitfähigkeitserhöhung für K^+ -Ionen zustandekommen und Cl^- -Ionen lediglich entsprechend deren passiver Gleichgewichtsverteilung gemäß dem Membranpotential teilnehmen (45). Spätere Untersuchungen von ECCLES et al. (49, 50) deuteten an, daß Chlorid eine wichtigere Rolle bei der IPSP-Entstehung spielte als Kalium. Auch wurde vermutet, daß Cl^- nicht passiv verteilt wäre, sondern daß durch eine einwärts gerichtete Chloridpumpe die intracelluläre Chloridkonzentration (Cl^-)_i, etwas höher gehalten würde, als es der passiven Gleich-

gewichtsverteilung entspräche. Im Zusammenhang mit den oben genannten Untersuchungen von LUX et al. (113) über die neurale NH_4^+ -Wirkung wurde eine Korrektur bisheriger Vorstellungen erforderlich. Es gelang LUX (109) schließlich, bezüglich der IPSP-Genese eine aktive Cl^- -Extrusion aus der Zelle und damit ein erhöhtes elektrochemisches Potential für dieses Ion sehr wahrscheinlich zu machen, ohne eine zusätzlich induzierte Kalium-Konduktivität annehmen zu müssen. Die Wirkung von NH_4^+ besteht demnach in einer Blockade dieser Cl^- -Auswärtspumpe mit konsekutiver E_{IPSP} -Verschiebung.

Die in dieser Arbeit vorgelegten Befunde lassen ebenfalls eine Aussage zu der Frage zu, welche Ionenart wesentlich am IPSP beteiligt ist.

1.4 Nachhyperpolarisation

Aktionspotentiale kehren bei vielen Neuronentypen am Ende oft nicht gleich zum Ausgangsmembranpotential zurück, sondern haben depolarisierende und/oder hyperpolarisierende Nachpotentiale. Nachhyperpolarisationen (NHP) sind außer an Motoneuronen und kortikalen Pyramidenzellen beispielsweise noch bei kutanen Schaltzellen des dorsalen Horns (52), Schaltzellen der spinocervikalen und ventralen spinocerebellaren Bahnen (53) sowie bei spinalen Ia- (46) und Ib-Interneuronen (52) anzutreffen. Während der NHP besteht - wie u.a. an spinalen Motoneuronen gezeigt wurde (14, 15, 78, 84) - eine erhöhte Membranleitfähigkeit. Da an diesen Motoneuronen und auch an anderen Zelltypen ein NHP-Gleichgewichtspotential (E_{NHP}) von etwa -90 mV gefunden wurde (14, 15, 29, 60, 78, 96, 102), das also genau mit dem kalkulierten E_{K^+} (29, 51) übereinstimmt, ist anzunehmen, daß das NHP wesentlich durch die K^+ -Leitfähigkeit bestimmt wird. Demgemäß kommt die Hyperpolarisation durch einen Nettoauswärtstrom von K^+ -Ionen entlang dem elektrochemischen Gradienten zustande (29, 46, 50). Die ausschließliche Beteiligung dieser Ionenart wird auch noch dadurch wahrscheinlich gemacht, daß die intracelluläre Injektion einer Reihe von Anionen - ganz im Gegensatz zum IPSP - keinen Effekt auf die NHP hat (29, 46).

Da auch bei der kortikalen Pyramidaltraktzelle eine erhöhte Membranleitfähigkeit während der NHP besteht (162), sollte nun versucht werden, eine E_{NHP} -Bestimmung mit möglichst geringem methodischen Fehler vorzunehmen, die dann Aufschluß über die ionale Natur der NHP am sensomotorischen Cortex gibt. Der Vergleich des Verhaltens von E_{IPSP} und E_{NHP} unter Normo- und Hypoglykämie erlaubt außerdem eine Aussage zum Ionenmechanismus des IPSP.

1.5 Formen der evozierten kortikalen Hemmung

Im motorischen Cortex kann eine Hemmung oder Depression der Aktionspotentialtätigkeit einer Pyramidenzelle durch elektrische Einzelreize in verschiedenen Hirngebieten ausgelöst werden, so etwa antidrom - das heißt rückläufig über das abgehende Axon - an einer beliebigen Stelle des Pyramidaltraktes (PT) (8, 24, 34, 75, 80, 82, 91, 92, 94, 97, 133, 147 a, 155, 156, 160, 173, 175, 177), im Corpus geniculatum laterale (LG) (27, 74, 173, 174, 175, 176), im ipsi- und kontralateralen Cortex selbst bzw. epicortical (CT) (3, 4, 21, 33, 37, 38, 101, 132, 146, 148, 149, 173, 175, 177) und im Nucleus caudatus (Cd) (27, 64, 74, 86, 103, 154, 173, 177). Wie intrazelluläre Ableitungen zweifelsfrei gezeigt haben, entstehen diese Hemmphasen durch Hyperpolarisation der Zellmembran (3, 4, 9, 10, 38, 74, 86, 87, 101, 102, 111, 114, 115, 132, 133, 137, 138, 139, 146, 155, 156). Durch LG- und PT-Einzelreize lassen sich in der Regel nur kurzdauernde Hemmphasen (unter 100 msec) auslösen (27, 34, 173, 175), wobei die Hyperpolarisation sowohl in der Größe als auch in der Dauer reizstärkeabhängig zunimmt. Die gleichen Verhältnisse liegen bei CT- und Cd-Einzelreizen vor, allerdings nur bei geringer Reizstärke. Überschreitet diese einen gewissen Schwellenwert - der bei den in dieser Untersuchung vorliegenden Reizbedingungen etwa bei 8-9 V Reizspannung liegt - , so kommt es sprunghaft zu einer langdauernden Hemmphase, deren gemessene durchschnittliche Dauer bei Cd-Reizen bei etwa 200 msec liegt (86, 173, 175, 177) und sogar bis 400 msec betragen kann (154). Ähnliche Werte sind nach CT-Reizen anzutreffen. Erhöhungen der Reizstärke über diesen Schwellenwert hinaus erbringen keine weitere nennenswerte Erhöhung der Dauer der Hyperpolarisation mehr. Eine solche tritt erst bei Anwendung

von "train"-Reizen (einer Serie schnell aufeinander folgender Einzelreize) ein (74, 173).

Sowohl diese Ergebnisse als auch die meisten vorhandenen - und in Abb. 1 dargestellten - Kenntnisse darüber, welche Ereignisse nach einem hemmend wirkenden Einzelreiz an der Zelle ablaufen und was ihnen zugrunde liegt, gehen auf Untersuchungen von VIETH et al. zurück (173, 175, 177).

Beide, die kurz- (Abb. 1 A) und die langdauernde (Abb. 1 B) Hemmung beginnen mit einem polysynaptischen IPSP. Es entsteht nach PT-Reiz - dem am besten definierten Zugang - aufgrund vieler morphologischer und physiologischer Befunde durch rekurrente und laterale Hemmung (82, 94, 117, 142, 156, 160, 161, 173, 175). Demnach werden über Axonkollateralen der Pyramidenzellen hemmende Zwischenzellen erregt, deren gruppierte Entladung ("burst") an den gleichen und benachbarten Pyramidenzellen ein Summen-IPSP hervorgerufen. Als solches kann es durch künstliche Veränderungen des Membranpotentials in depolarisierender ("de") bzw. hyperpolarisierender ("hy") Richtung erkannt werden. Bei "de" vergrößert sich, bei "hy" verkleinert sich seine Amplitude (Abb. 1 A), um nach Überschreiten des E_{IPSP} schließlich zu einem depolarisierenden Potential umgekehrt zu werden (Abb. 1 A und B₁) (38, 41, 43, 44, 135, 139, 155). Eine echte Erregung im Sinne eines EPSP würde sich genau umgekehrt verhalten, das heißt Abnahme bei "de" - das E_{EPSP} liegt allerdings erst bei etwa $+ 0$ mV(31) - , Zunahme bei "hy". In das Summen-IPSP sind bei allen genannten Reizorten oft EPSPs eingestreut (7, 33, 38, 74, 75, 95, 101, 132, 135, 138, 155, 163, 173, 175, 177).

Dem initialen IPSP folgt bei der kurzdauernden Hemmung meist (Abb. 1 A, Kontrollableitung "co") eine Depolarisations - welle, die - nachdem ein "anodal break"-Phänomen, wie es unmittelbar nach intrazellulärer Applikation hyperpolarisierend wirkender Strompulse meist auftritt, auszuschließen war - nur entweder als EPSPs oder als Ent-hemmung (Disinhibition) erklärt werden kann (135). Sie erhöht sich noch bei "de", vermindert sich bei "hy" unter gleichzeitiger Reduktion

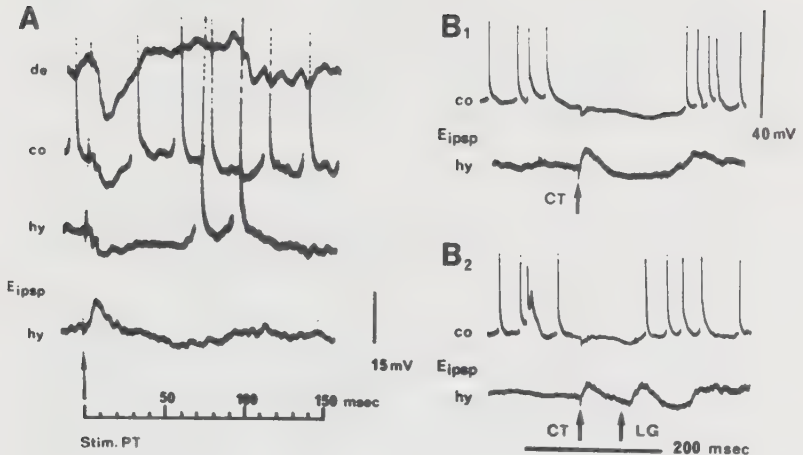


Abb. 1 Formen evoked kortikaler Hemmung und Potentiation. "co" Kontrollableitung (Ruhepotential der Zelle); "de" Ableitung unter Einprägung von Auswärtsstrom; "hy" Ableitung unter Einprägung von Einwärtsstrom; "E_{ipsp}" deutet an, daß bei stärkerer Hyperpolarisation das IPSP-Gleichgewichtspotential überschritten worden ist. A. Kurzdauernde Form der Hemmung, hier antidrom ausgelöst durch Reizung im Pyramidaltrakt (PT). B₁. Langdauernde Form der Hemmung, ausgelöst durch epicortikalen Reiz (CT). B₂. Potentiation, hier Verkürzung einer durch epicortikalen Reiz (CT) evokierten langdauernden Hemmphase durch einen zweiten Reiz im Corpus geniculatum laterale (LG). Gleiche Zelle wie bei B₁.

der Entladehäufigkeit und wird schließlich zu einem hyperpolarisierenden Potential umgekehrt. Bei diesem Prozeß liegt also ein spiegelbildliches Verhalten zum IPSP vor, für den ein "Umkehrpotential" existiert, das demjenigen des IPSP entspricht. Durch dieses Verhalten ist er als Disinhibition - nicht EPSP - ausgewiesen, offenbar als Folge einer Entladungspause in solchen hemmenden Zwischenneuronen, die eine tonische Hintergrundhemmung auf Pyramidenzellen ausüben. Disinhibition wurde auch schon an Motoneuronen (179) und - einem IPSP folgend - an Neuronen des Deiter'schen Kerns nach Reizung der Kleinhirnrinde (77) und des Rückenmarks (A_{10}) gefunden.

Da die Hyperpolarisation der langdauernden Hemmung weit über die mögliche Dauer eines polysynaptischen IPSP hinausgeht (47), zweifelten bereits die ersten Untersucher bei den frühesten intrazellulären Ableitungen, ob es sich bei der gesamten Dauer dieser Hemmphase um ein IPSP handle (3, 4, 132), was dennoch in der Folgezeit allgemein stillschweigend angenommen wurde. Bestätigt wurden diese Zweifel, als sich herausstellte, daß nur im ersten Anteil dieser Hemmphase eine IPSP-typische Umkehr (Abb. 1 B₁ "hy") gelingt (12, 38, 75, 138) und auch nur in diesem Zeitraum eine Leitfähigkeitserhöhung der Membran besteht (135, 155, 173, 175). VIETH konnte nun zeigen, daß sich die Hyperpolarisation des zweiten Anteils bei Stromeinprägung (Abb. 1 B₁ "hy") - entgegengesetzt dem IPSP - noch mehr vertieft. Diese Reaktion läßt die Annahme zu, daß es sich um eine Bahnungsminderung (Disfacilitation) - mit einem dem EPSP entsprechenden Umkehrpotential (54, 170) - handelt. Diese Reduzierung eines erregenden Einflusses entsteht vermutlich wegen einer Hemmung in Zwischenneuronen, die tonisch erregend auf Pyramidenzellen einwirken. Die schon bei geringeren Reizstärken auftretende Disinhibition soll während dieser Zeit fortbestehen. Ein Gemisch von kompletter Disinhibition und kompletter Disfacilitation bedeutet das Fehlen des gesamten synaptischen Zustroms, wodurch sich das im zweiten Anteil der langdauernden Hemmung über dem RMP liegende Membranpotential erklärt (Abb. 1 B₁ "co"). Disfacilitation als Ursache für diese Hyperpolarisation wurde für Cortexzellen schon verschiedentlich vermutet (97, 99, 100 a, 130, 148, 170) und in

Neuronen des Nucleus ruber der Katze nach elektrischer Reizung der Kleinhirnrinde auch bereits nachgewiesen.

Wie im Nucleus ruber (170) folgt auch im sensomotorischen Cortex der langdauernden Hyperpolarisation meist eine längere Zeit erhöhter Zellaktivität, die als "späte Facilitation" bezeichnet wird. Abb. 1 B₁ "co" zeigt diesen Frequenzanstieg der Entladungen, die oft gruppenweise auftreten, und die nach Cd-Reizen insgesamt 200-300 msec (86), nach CT-Reizen sogar bis zu 600 msec andauern konnten (8, 33, 37, 93, 98, 175). Während dieser späten Facilitation nimmt bei künstlicher Hyperpolarisation (Abb. 1 B₁ "hy") die Amplitude der Depolarisation zu, wie es bei Annahme eines aktiven synaptischen Prozesses einer echten Erregung und nicht einer Disinhibition entspricht.

Im Zusammenhang mit den Formen kortikaler Hemmung sollte hier nun besonders darauf geachtet werden, ob die kurzdauernde Hemmung erstens nicht auch unter Einschluß von Disfacilitation und/oder später Facilitation, das heißt in der Form der langdauernden Hemmung ablaufen kann, und zweitens welche Veränderungen an ihr durch Hypoglykämie entstehen.

1.6 "Potentiation" und "resetting"

Nachdem bereits mittels extrazellulärer Ableitetechnik gezeigt worden war (26, 27, 148), daß die evozierte Depression kortikaler Neurone durch einen erneuten Reiz verkürzt werden kann, gelang dies intrazellulär für die Kombination: Cd-Konditionsreiz (Hemmeffekt) - LG-Testreiz (Verkürzungseffekt) (74), wobei ein Paarungsintervall von 70 msec besonders vorteilhaft war. Inzwischen wiesen VIETH et al. (173, 174, 176) die Unabhängigkeit dieser Potentiation (Verkürzung der Depression) von Reizorten nach, das heißt jeder Stimulus von o.g. (s.1.5) Reizorten kann als Konditions- wie auch als Testreiz fungieren. Abb. 1 B₂ (gleiche Zelle wie Abb. 1 B₁) zeigt beispielhaft die Verkürzung einer durch CT-Reiz ausgelösten langdauernden Depression durch einen LG-Reiz. Potentiation ist also ein ähnlich unspezifisches Phänomen wie die Depression. Um potentiatorisch wirksam zu sein, muß der zweite Reiz allerdings zwei Bedingungen

erfüllen. Er muß erstens schwächer sein als der Konditionsreiz, darf, allein außerhalb der Depression gegeben, nur eine kurz-dauernde Hemmung auslösen und muß zweitens in einem bestimmten zeitlichen Verhältnis zum konditionierenden Reiz stehen, darf also weder unmittelbar nach diesem noch erst gegen Ende der Depression gesetzt werden. Zur Verkürzung der evozierten, langdauernden Hyperpolarisation hat sich ein Zeitintervall von 70 msec bei den verschiedensten Reizpaarungen immer bewährt.

Auch zum Mechanismus der Potentiation haben VIETH et al. (173, 174, 176) die entscheidenden Befunde erhoben. Wie die Ableitung unter künstlicher Hyperpolarisation nach Überschreiten des E_{IPSP} aufdeckt (Abb. 1 B₂ "hy"), beginnt die Potentiation mit einem polysynaptischen EPSP. Die weitere Depolarisation in der Kontrollableitung wird durch eine Disinhibition unterhalten. Während die Disfacilitation also aufgehoben wird, besteht die Disinhibition fort. Es kann sich dabei nur um die während der langdauernden Depression schon vorhandene Disinhibition handeln, da ihr kein Anzeichen für den Beginn einer neu ausgelösten Disinhibition, nämlich ein IPSP, vorausgeht und weil die Dauer der Disinhibition diejenige der Ableitung ohne Unterbrechung nicht überdauert, wie im Vergleich zu Abb. 1 B₁ zu sehen ist.

Wenn der Testreiz die gleiche Stärke aufweist wie der Konditionsreiz oder noch stärker ist, so erfolgt keine Potentiation, sondern ein "resetting". Hierbei kommt es nach dem zweiten Reiz zwar zunächst zu einer kurzen Depolarisation mit einigen Entladungen, dann jedoch setzt eine Hyperpolarisation üblicher Dauer ein (74, 149, 173, 176) bei einer Reizstärke, die zur Auslösung der langdauernden Form der Hemmung ausreichte, also einer Dauer von etwa 200-400 msec.

Wie geschildert, werden die beiden Formen kortikaler Hemmung ebenso wie die Potentiation mit guten Gründen durch den Aktivitätszustand erregender und hemmender Zwischenzellen erklärt. Tatsächlich sind solche Interneurone jedoch nur unzureichend abgeleitet worden.

2 METHODIK

2.1 Material

Die Experimente wurden an 32 erwachsenen Katzen (1,8 bis 3,5 kg schwer) beiderlei Geschlechts durchgeführt.

2.2 Präparation

Unter einer Äther-Inhalationsnarkose mit optischer und akustischer Überwachung des Elektrokardiogramms (EKG) und Konstanthalten der Körpertemperatur wurden eine Trachealkanüle zur künstlichen Beatmung, eine Kanüle in einer Arteria femoralis zur Entnahme arteriellen Bluts für Blutgasanalysen und eine Kanüle in einer Vena femoralis zur Entnahme venösen Bluts für Blutgasanalysen und zur Injektion von Medikamenten installiert. Die Äthernarkose wurde über die liegende Trachealkanüle bei Spontanatmung fortgesetzt und die Katze zur weiteren Präparation in einem stereotaktischen Gerät des HORSLEY-CLARKE-Typs (71) (Nr. 1204 David Kopf, Tujunga, Calif. USA) befestigt. Druckpunkte an Ohrstiften, Orbita- und Wundrändern wurden während des gesamten Experiments in zweistündlichen Abständen mit "Novocain^R cum Suprarenin^R" infiltriert. Die Schädeldecke wurde freigelegt und das Periost abgeschabt. Die für das stereotaktische Einsetzen von Reizelektroden benötigten Löcher wurden auf der Schädeldecke angezeichnet und der Knochen mit Hilfe einer Zahn-Technikbohrmaschine (Kaltenbacher und Voigt, Leutkirch/A.) bis zur Dura mater trepaniert. Etwaige Knochenblutungen wurden mit Knochenwachs verschlossen. Zum Einsetzen der Ableitelektrode wurde einseitig die Stirnhöhle breit eröffnet und über dem sensomotorischen Cortex die dünne Knochendecke in einem Rechteck bis zur Dura mater entfernt. Hierzu wurde wie zum Eröffnen der Stirnhöhle die Bohrmaschine benutzt. Das erhaltene rechteckige Knochenstück wurde bei geeigneter Größe und Form aufbewahrt und weiter zur Ableitung und Reizung (siehe hinten) verwendet.

Zur Verminderung von pulssynchronen Gehirnvolumenschwankungen wurde die Membrana atlanto-occipitalis freigelegt, diese und die Dura mater eröffnet und der Liquor cerebrospinalis abgelassen. Auf die Eröffnungsstelle wurde ein in Ringerlösung angefeuchteter Tupfer gelegt, um den stetigen Abfluß von Liquor zu gewährleisten und Auskühlung und Austrocknung zu verhindern. Zur Unterdrückung von pulssynchronen Schwankungen wurde das erwähnte Knochenstück mit einem genügend breiten Schlitz zur Aufnahme der Mikroelektrode verwendet. Zwei 0,2 mm starke Silberdrähte wurden im Abstand von 1,5 mm am Rande dieses Schlitzes mit Hilfe von Zahnzement ("NU WELD" von The L.D. Caulk Co., Milford, Delaware, USA) befestigt. Sie dienten zur bipolaren Ableitung des Oberflächen-Elektroenzephalogramm, und zur bipolaren, elektrischen Reizung. Die Dura mater wurde vor dem Einsetzen des Knochenstücks eröffnet und zurückgeschlagen. Es wurde während der Ableitung durch einen feinen Stab unter leichtem Druck über den Gyri sigmoidei anterior und posterior gehalten. Die eventuell freiliegende Cortexoberfläche außerhalb der Begrenzungen des Knochenstücks wurde mit Silikonpaste (von Dow Corning Co., Miland, Michigan, USA) abgedeckt. Der erwähnte Knochenschlitz war so breit, daß durch

Oberflächenspannung bedingt genügend extrazelluläre Flüssigkeit auf der freiliegenden Cortexoberfläche vorhanden war. Zur Verhinderung von atemsynchronen Gehirnvolumenschwankungen wurde beiderseits der Thorax eröffnet und je ein mit einem Flansch versehenes Glasrohr eingesetzt. Die Katze besitzt zwar kein Mediastinum, es würde also theoretisch auch ein Rohr genügen. Es hat sich aber gezeigt, daß der Luftaustausch durch nur eine Röhre bei künstlicher Überdruck-Beatmung nicht ausreichend ist.

Nach Eröffnen des Thorax wurde mit einer künstlichen Überdruck-Beatmung begonnen. Die Äthernarkose wurde nach Beendigung der Präparation eingestellt, die erwähnte Lokalanästhesie erneuert und die Katze mit Flaxedil^R (Gallamin Triäthyljodid) (5,0 mg/kg in 45 Minuten) immobilisiert. Dies wurde getan, um jegliche Form von Narkose zu vermeiden. Man hat hierbei wie bei einer Narkose konstante Ableitebedingungen, da die Katze durch Ausschaltung der Ia- und Ib-Afferenzen (indirekt durch Übertragungshemmung an der motorischen Endplatte und dadurch Tonusverlust auch an den Muskelspindeln und Sehnenspindeln) in Schlaf fällt. Dies wurde durch Beobachtung der Pupillengröße und durch Ableiten des Elektrocardiogramms kontrolliert. Starke akustische, optische, taktile oder intracerebrale Reize führten zu einer Weckreaktion.

In bestimmten Abständen wurden arterielle und venöse Blutproben entnommen für die Kontrolle der Blutgaswerte (mit Astrup Micro Equipment von Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Gegebenenfalls wurde das Hubvolumen oder die Frequenz der Atempumpe (Membranpumpe mit diskontinuierlicher Ventilsteuerung im Expirationszweig, Pumpe nach Dr. Schuler von Braun-Melsungen) entsprechend geändert. O₂-Sättigung, arterieller O₂- und CO₂-Partialdruck waren gut zu beherrschen.

Die Absenkung des Blutzuckergehaltes geschah mit Altinsulin. Es wurde intravenös gegeben sobald der Katheter in der Vena femoralis einer Extremität lag, das heißt: etwa 15 Minuten nach Narkosebeginn. Nach orientierenden Untersuchungen mit Veränderung der Dosis und der Häufigkeit der Gabe erwiesen sich in Abhängigkeit vom Blutzuckerausgangswert als Anfangsdosis 2-4 E/kg KG als ausreichend. Um den Blutzuckergehalt zwischen 20 mg% und 30 mg% zu halten, wurde in zwei- bis dreistündigen Abständen 1-2 E/kg KG verabreicht. Die Blutzuckerwerte wurden meist in einstündigen Abständen und immer im Anschluß an eine verwertbare Zellregistrierung bestimmt. Hierzu wurde über den liegenden Katheter aus der Vena femoralis der anderen Extremität, in die keine Medikamente injiziert worden waren, Blut entnommen. Die Bestimmung geschah mit der Glukoseoxidase-Peroxidase-Methode. Zur Orientierung wurden Bestimmungen mit Dextrostix durchgeführt, die mit der genaueren Methode geeicht wurden.

2.3 Reiztechnik

Es wurde in folgenden Teilen der linken Gehirnhälfte gereizt: epicortical (CT), Kopf des Nucleus caudatus (Cd), Corpus geniculatum laterale (LG) und im Pyramidaltrakt (PT). Folgende Elektrodentypen wurden verwendet: CT= zwei 0,2 mm starke mit Teflon isolierte

Silberdrähte; der unisolierte Querschnitt berührte die Cortex-oberfläche. Cd= fünf 0,3 mm starke lackisolierte Drähte aus nichtrostendem Stahl mit einem seitlichen Abstand von 1 mm. Die Spitze war auf einer Strecke von 0,3 mm unisoliert. LG= konzentrische Elektrode, bestehend aus einem 0,6 mm starken lackisolierten Rohr aus nichtrostendem Stahl mit einem 0,2 mm starken lackisolierten Draht aus nichtrostendem Stahl als Seele. Diese Seele ragte 0,5 mm über das Rohr hinaus. Beide Teile (Seele und Rohr) der Elektrode waren an der Spitze 0,3 mm lang unisoliert. PT= drei Drähte wie unter Cd. Nach dem topographischen Hirnatlas der Katze von F. REINOSO-SUAREZ (143) wurden folgende Koordinaten für das stereotaktische Einsetzen der Tiefen-Reizelektroden benutzt: Cd= die fünf Drähte waren in einer frontalen Ebene angeordnet, die mediale Elektrode lag bei: Anterior (A): 15,0; Lateral (L): 3,0; Höhe (H): 15,0. Die weiteren Drähte befanden sich je 1 mm weiter lateral, so daß die laterale Elektrode bei L: 7,0 lag. Diese Elektrodenart wird "Kamm" genannt und wurde zuerst von F.E. HORVATH und Mitarbeitern (72) benutzt. LG= A: 7,5; L: 10,0; H: 14,0; PT= die Drähte sind wie beim Cd-Kamm in einer frontalen Ebene angeordnet. Mediale Elektrode= A: 5,0; L: 3,5; H: 4,0. Die laterale Elektrode lag somit bei L: 5,5. Diese Koordinationslage entspricht der Gegend der Hirnschenkel direkt ventral von der Substantia nigra.

Die Elektrodenlagen wurden folgendermaßen geprüft: Cd= eine Kontrolle war wegen der Ausdehnung des Kerngebietes nicht erforderlich. LG= Die Höhe der Elektrode wurde mit Hilfe des "evoked potentials" im kontralateralen optischen Cortex geprüft. Da in jedem LG Schichten ipsilateraler und kontralateraler Projektion abwechseln (36), konnte über orthodrome und antidrome Fasern kontralateral abgeleitet werden. Hierzu wurde über dem optischen Cortex rechts das Schädeldach in einer Ausdehnung von 2 mm trepaniert und mit einer Silberballelektrode ohne Verletzung der Dura mater, also epidural das Elektrocorticogramm abgeleitet. Dies geschah mit derselben Verstärkereinheit wie für die intrazellulären Ableitungen. Es wurde nur eine entsprechend höhere Verstärkung verwendet. Die LG-Elektrode lag richtig, wenn das Amplituden-Maximum eines nach 0,5 msec eintreffenden "evoked potentials" erreicht war. Die Silberballelektrode wurde ebenfalls zur Kontrolle des corticalen Schlaf-EEG benutzt. PT= Die Höhe wurde während einer intrazellulären Ableitung endgültig eingestellt. Es wurde jeweils die Lage ermittelt, bei der die größte Amplitude eines IPSP auftrat. Als weiteres Kriterium diente die Auslösung eines antidromen Aktionspotentials. Die Elektrodenlagen wurden in Stichproben histologisch kontrolliert. Hierzu wurde nach dem Experiment (Tötung der Katze durch 5 ccm Pentobarbital schnell intravenös injiziert) der Kopf der Katze über beide Aa. carotis communis zuerst mit Ringerlösung, dann mit Formalin 10% ig perfundiert. Danach wurde das Gehirn vorsichtig aus der Kalotte entnommen. Nach ausreichender Fixierung und Einbettung in Parafin wurden von dem Gebiet der Elektrodenlagen Serienschritte von 50µ Stärke angefertigt. Diese wurden abwechselnd mit einer Nisslfärbung (Methylblau) und einer Marscheidenfärbung (Spielmann) angefärbt.

Die antidrome Reizung im Pyramidaltrakt erfolgt in Höhe der Pedunculi cerebri. Dieser Reizort wurde gewählt, um Komplikationen zu vermeiden, die durch Erregungsausbreitung in anderen Fasern, etwa Lemniscusfasern, mit entsprechender Aktivierung afferenter Systeme, entstehen könnten, unter anderem auch Weckreaktionen (134, 155, 156). Hierbei käme es zu einem Blutdruckanstieg mit der Gefahr von wieder auftretenden Blutungen und von Verlagerungen des Hirngewebes, wodurch die Zelle verloren gehen könnte.

Bei den Experimenten mit Bestimmung des IPSP-Gleichgewichtspotentials (E_{IPSP}) wurde die Reizstärke immer so gewählt, daß kein antidromes Aktionspotential auftrat. Das Aktionspotential würde mit seinem möglicherweise auftretenden hyperpolarisierenden Nachpotential eine Verfälschung der Messung bewirken. Bewährt haben sich Einzelreize aber auch eine Folge von drei bis fünf schwachen Reizen, wie sie bereits beschrieben wurden (94, 134, 135, 155).

Die Reizapparatur bestand aus einem Gerät der Firma GRASS (Typ S 8), das zwei getrennte, einzeln erregbare Ausgänge und zwei Isolationseinheiten besaß. Es wurden Rechteckimpulse von 0,5 msec. Dauer bei einer Amplitude von 1 bis 15 Volt und einer Reizfolgefrequenz zwischen 0,5 bis 1/sec. benutzt.

2.4 Ableitetechnik

Für intrazelluläre Ableitungen und Reizungen wurden selbsthergestellte Mikrogaskapillaren mit einem Spitzendurchmesser unter 0,5 μ benutzt. Das Pyrexglas wurde von der Firma Plowden & Thompson Ltd., Stourbridge, Worcs., England, bezogen. Es handelt sich um Glasröhren mit einem Außendurchmesser zwischen 1,7 und 2 mm und einem Innendurchmesser zwischen 1,0 und 1,25 mm. Sie wurden mit einem senkrecht ziehenden Elektrodenziehgerät der Firma Narishige, Tokyo, Japan, durch Erhitzen mit einer Drahtwendel, Einwirken der Schwerkraft im Flüssigkeitszustand und mit einer genau geschalteten und in der Stärke justierten zusätzlichen Zugkraft gezogen. Es wurden das obere und das untere Ende der getrennten Glaskapillare benutzt. Die Elektroden wurden im Unterdruck in 60° heißem Methanol gefüllt. Das Methanol wurde per diffusionem gegen Aqua dest. ausgetauscht und gegen den Elektrolyten wurde das Wasser gewechselt. Als Elektrolyt wurde eine Mischung aus 85% Kaliumzitrat (2M) und 15% Kaliumchlorid (2M) benutzt, in den ein chlorierter Silberdraht eintauchte, der mit dem Eingang des Verstärkers in Verbindung stand. Die Anordnung $Cl/AgCl/Ag$ gewährleistet unpolarisierbare Grenzflächen (79). Der Anteil von 15% KCl ist genügend hoch, um weitgehend Polarisation zu verhindern. Es ist gleichzeitig niedrig genug, damit es bei Gabe von Einwärtsstrom (künstliche Hyperpolarisation) zu keiner meßbaren Verschiebung des IPSP-Gleichgewichtspotentials infolge zu starker Cl^- -Injektion in die Zelle kommt (113). Die mit dem Elektrolyt gefüllten Elektroden wurden vor Gebrauch mit einem lichtoptischen Mikroskop mit einem Objektiv für Wasserimmersion (63/0,90) betrachtet. Die Spitze selbst durfte hierbei nicht deutlich sichtbar werden. Weiter wurde darauf geachtet, ob Luftblasen oder Bakterien das Lumen verlegten. Der Gleichstromwiderstand wurde mit einem hochohmigen Meßgerät (URI von Rohde & Schwarz, München) in Ringerlösung bestimmt. Es wurden nur Elektroden mit einem Widerstand zwischen 40 und 70 M Ohm benutzt. Als indifferente Elektrode wurde eine $Ag/AgCl-$

Referenzelektrode verwendet (79). Der 0,6 mm starke chlorierte Silberdraht wurde an der rechten Ohrmuschel der Katze subcutan auf mindestens einer Strecke von 1 cm angebracht. Da im Gewebe extrazellulär genügend Cl⁻ vorhanden ist, handelt es sich hierbei um eine unipolarisierbare Elektrode (79). Die rechte Ohrmuschel stellte sich für unsere Experimente als potentialarmer Bezugspunkt dar. Es traten im Potentialbereich der Ableitungen keinerlei störende Spannungen auf. Vor Beginn der Ableitung wurde nach Unterbrechung der Äthernarkose und der Manipulationen am Kortex mindestens 90 Minuten gewartet. Die Elektroden wurden nach Berühren des Cortex mit einem hydraulischen Mikrobetrieb der Firma David Kopf, Tujunga, Calif. USA, Nr. 1207 B mit Vorschubanzeige im Mikronbereich im Cortex vorbewegt.

Die Vorverstärkung geschah mit einem selbstgebauten Gleichstromverstärker, der als Differenzverstärker ausgelegt und hauptsächlich aus zwei Operationsverstärkern der Firma Philbrick (Typ P 25 AV²) bestand. Diese Verstärker haben einen Eingangswiderstand von 10¹² Ohm, so daß die Eingangsimpedanz 4 Zehnerpotenzen über dem gewöhnlichen Widerstand im Meßzweig liegt. Dieser Widerstand setzt sich aus etwa 50 M Ohm des Elektrodenwiderstandes und weiteren 50 M Ohm der Zelle zusammen (135). Der Verstärker war stromneutralisiert und durch eine veränderbare positive, kapazitive Rückkopplung am Eingang frequenzkompensiert (13, 16, 58).

Bei einem großen Teil der Experimente wurde mit Hilfe einer Wheatstoneschen Brücke über dieselbe Elektrode abgeleitet und ein Strom im nA-Bereich injiziert, um die Membranspannung künstlich zu erhöhen (hyperpolarisieren) oder zu erniedrigen (depolarisieren) (6, 58, 59). Die bei der Strominjektion stromabhängig auftretenden Störungen beim Erreichen des "Grenzwertes der Linearität" (150, 151) durch das Wechselstromverhalten der Elektroden wurden dadurch vermieden, daß genügend lange vor dem extrazellulären elektrischen Reiz (etwa 1 sec) der intrazelluläre Reiz eingeschaltet wurde. Für die Zeitdauer von 1 sec blieb der intrazellulär injizierte Strom eingeschaltet (siehe auch Schema der Versuchsanordnung Abb. 2). Die Höhe des injizierten Stromes wurde durch die Spannung am Ausgang des Reizgenerators bestimmt. Unter der Voraussetzung, daß bei einem Brückenwiderstand von 500 M Ohm Widerstandsänderungen am Präparat und/oder an der Elektrode 10% dieses Wertes nicht überschreiten, kann man im Rahmen der Messung von fast konstanten Widerstandswerten sprechen. Somit ist der Strom aus abgelesener Spannung und einem Widerstand von etwa 600 M Ohm nach dem Ohmschen Gesetz zu berechnen.

Die beiden Signale (intrazelluläre Spannungsmessung und Höhe der Strominjektion) wurden auf dem Schirm eines 2-Strahl-Oszillographen (Tektronix Typ 565) und gleichzeitig auf Magnetband (Ampex FR 1900) simultan mit dem Triggersignal aufgezeichnet. Das sehr kurze (25 µsec) Triggersignal des Reizgenerators wurde zur Magnetbandaufzeichnung umgeformt (4 msec, 1 Volt). Der intrazelluläre Kanal wurde gleichzeitig über einen Audioverstärker auf einen Lautsprecher geschaltet, so daß die Aktionspotentiale akustisch kontrolliert werden konnten (siehe Abb. 2). Nach den Experimenten geschah die Registrierung auf Film durch Sichtbarmachen der Aufzeichnungen auf dem 2-Strahl-Oszillographen mit einer Kamera der Firma

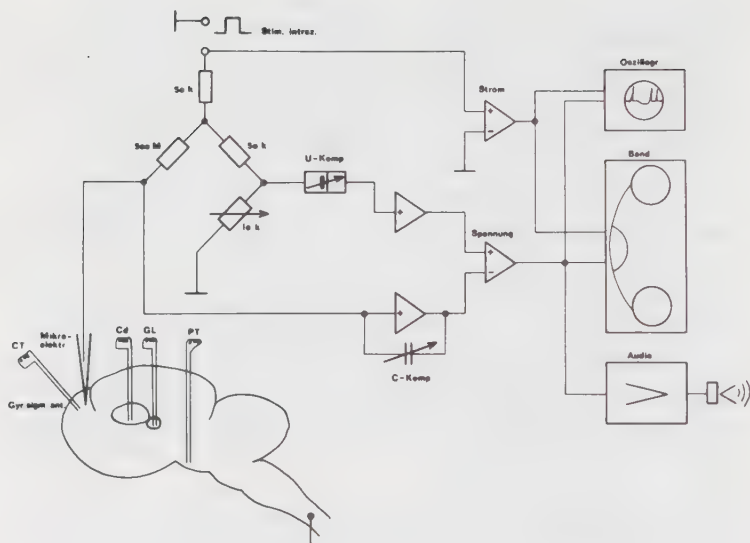


Abb. 2 Schematische Gesamtdarstellung der Versuchsanordnung. Außer der Mikroelektrode im Gyrus sigmoides anterior sind vier Reizelektrodenansätze abgebildet: epicortikal (CT), Nucleus caudatus (Cd), Corp. gen. lat. (LG), Pyramidaltrakt (PT). Ein Widerstandsweig der Wheatstoneschen Brücke besteht aus dem Mikroelektrodenwiderstand und dem Zellmembranwiderstand. Die Brücke enthält weitere zwei Festwiderstände (500 M Ohm und 50 k Ohm) und einen veränderbaren Widerstand (10 k Ohm). Dieser letzte Widerstand wird zum Abgleich der Brücke benötigt. Die Einspeisung des zur künstlichen Membranpotentialverschiebung benötigten Stromes und der Anschluß des hochohmigen Vorverstärkers sind an zwei entgegengesetzten Ecken der Brücke vorgenommen. Der Mikroelektrodenverstärker ist als Differenzverstärker geschaltet. Einer der beiden hochohmigen Eingänge ist über eine Spannungskompensationsschaltung auf die indifferente Stelle der Ableitung gelegt. Der andere Eingang liegt direkt an der Mikroelektrode. Hier ist es nötig, zur Verbesserung der Wiedergabe von Aktionspotentialen durch eine kapazitive, positive Rückkopplung die am Eingang abfließenden Ströme zu kompensieren (siehe hierzu J.B.VIETH, 1970 (244)). Über Zwischenverstärker gelangen Spannungs- und Stromsignale auf dem Schirm eines Oszillographen zur Darstellung und werden gleichzeitig mit einem Magnetbandgerät aufgezeichnet. Es handelt sich dabei um eine frequenzmodulierte Gleichstromaufzeichnung. Der Spannungskanal steht zur Hörkontrolle der Aktionspotentiale außerdem mit einem Audioverstärker in Verbindung.

GRASS (Typ C 4) wahlweise entweder in Einzelbildschaltung oder bei fortlaufendem Film und ausgeschalteter Horizontalablenkung der Oszillographenröhre.

Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses postsynaptischer Potentiale wurde ein Laborcomputer der Firma Digital Equipment GmbH (DEC) LAB-8/e benutzt. Ein von der Firma zur Verfügung gestelltes Programm zur Mittelwertbildung ("Average") wurde verwandt. Das Verfahren kam im sogenannten "off line" Betrieb zur Anwendung (wie die Registrierung auf dem Film), also nach dem Experiment unter Benutzung der Magnetbandaufzeichnung. Der Mittelwertbildner wurde vom aufgezeichneten Triggerimpuls angesteuert. Es wurde eine Auflösung von 1000 Punkten benutzt. Es gilt, daß sich das Signal-Rausch-Verhältnis mit der Quadratwurzel aus der Anzahl der einzelnen Vorgänge verbessert, vorausgesetzt, daß zwischen Triggerimpuls und dem zu verbessernden Signal ein zeitlich festes Verhältnis besteht (40).

Für die verschiedenen Fragestellungen wurden insgesamt 68 Pyramidaltraktzellen (PT-Zellen) und sogenannte Nichtpyramidalzellen ausgewertet.

PT-Zellen wurden durch den Nachweis eines antidromen Aktionspotentials identifiziert. Von den hierfür geltenden Kriterien: konstante Latenzzeit zwischen Reizbeginn und antidromer Entladung, Anstiegsbeginn des APs ohne vorheriges EPSP, kurze Repolarisationsphase, Folgen einer hohen Reizfrequenz von über 100/sec, Kollision mit einem spontan oder synaptisch hervorgerufenen "spike" (folgt ein PT-Reiz unmittelbar nach einem spontan aufgetretenen "spike", so wird das antidrome Aktionspotential unterdrückt) (39, 47, 125, 157), wurden nur die beiden erstgenannten routinemäßig überprüft. Für die Untersuchungen selbst wurden dann möglichst nur Reizintensitäten gewählt, bei denen kein antidromes AP auftrat, um postsynaptische Vorgänge (vor allem IPSPs) nicht durch dessen mögliche Nachpotentiale zu verzerren (23, 29, 46, 94, 95, 133, 135, 155, 162). Unter Nicht-PT-Zellen werden üblicherweise diejenigen Zellen verstanden, bei denen zwar kein antidromer "spike" ausgelöst wird, deren gesamtes übriges Zellverhalten jedoch dem der PT-Zellen gleicht. Der Einfachheit halber sollen sie deshalb den PT-Zellen subsumiert werden. Für quantitative Auswertungen wurden nur solche PT-Zellen herangezogen, die den Kriterien von PHILLIPS (132) genügten (insbesondere: Membranpotential von mindestens -40 mV mit stabilem Verlauf, Anstiegssteilheit des voll ausgebildeten AP unter 0,8 msec, mittlere spontane Entladerate unter 50/sec). Die übliche Entladefrequenz dieser Zellen belief sich bei unbeeinflusstem Membranpotential - in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersucher (86) - auf 5 bis 15 /sec. Bezogen auf die antidrome Nervenleitgeschwindigkeit der PT-Zellaxone - nicht die Entladerate! - lassen sich die PT-Zellen in "langsame" (Latenzzeit zwischen Reiz und antidromem AP ca. 0,5 bis 2,0 msec) und "schnelle" (ca. 4 bis 5 msec) einteilen (90, 91, 92, 123, 162, 175). Beide Zellpopulationen zeigen auch unterschiedliche Membraneigenschaften und Verhaltensweisen. Für wesentliche Fragestellungen der vorliegenden Arbeit war diese Unterschiedlichkeit jedoch bedeutungslos, auf eine entsprechende allgemeine Kategorisierung der Befunde wurde deshalb verzichtet.

3 UNTERSUCHUNGEN AN PYRAMIDALTRAKTZELLEN BEI NORMO- UND HYPOGLYKÄMIE

3.1 Ergebnisse

3.1.1 Versuchsbedingungen bei Insulinhypoglykämie

3.1.1.1 Verlauf der Hypoglykämie

Verwertbare Zellpunktionen bei Blutzuckerwerten von weniger als 30 mg% gelangen an 20 Katzen. Unterteilt man diese hinsichtlich ihres gemessenen BZ-Anfangswertes willkürlich in drei Gruppen, Gruppe I: unter 110 mg%, Gruppe II: 110-180 mg%, Gruppe III: über 180 mg%, so ergibt sich folgende Verteilung: I: 4 Katzen (niedrigster Einzelwert 90 mg%), III: 5 Katzen (mit einer einzigen Ausnahme von 300 mg% kein Einzelwert über 230 mg%), II: die restlichen 11 Katzen. Über den weiteren Verlauf des Blutglucoseabfalls lassen sich folgende Aussagen machen, die in Abb. 3 A-C durch einige besonders anschauliche Beispiele von Dosis-Wirkungs-Kurven illustriert werden:

- a) Um bei Katzen EEG-Krampfmuster durch Hypoglykämie auslösen zu können, ist eine Senkung der Glucose auf Werte von 30 mg% nötig (35, 119, 120, 166). Die Zeit bis zum Erreichen dieser kritischen Blutglucosekonzentration von 30 mg% beträgt in der Regel drei bis sechs Stunden (h), in ganz wenigen Fällen etwas mehr oder weniger (Abb. 3 A und B).
- b) Die Höhe des BZ-Ausgangswertes ist diesbezüglich kaum von Bedeutung. Abb. 3 A zeigt aus jeder der drei Gruppen je ein Beispiel mit gleicher Insulindosis von 10 I.E. Altinsulin. Zwar verläuft bei hohen BZ-Einzelwerten der anfängliche Abfall steiler, die 30 mg%-Grenze wird dennoch nicht früher unterschritten. Lediglich die Gruppe I erreicht diesen kritischen Wert mit durchschnittlich 3,55 Stunden etwas eher als Gruppe II (4,7 h) und III (4,6 h).
- c) Eine über die genannte Menge (Anfangsdosis 2-4 I.E./kg KG, Erhaltungsdosis 1-2 I.E./kg KG, s. 2 Methodik) hinausgehende Applikation von Insulin führt zu keiner wesentlichen Beschleunigung des BZ-Abfalles. Drei entsprechende Beispiele aus der Gruppe I mit stark differierenden Insulindosen sind in Abb. 3 B zusammengestellt. Selbst extrem

hohe Gaben (z.B. 60 I.E./kg KG in 2 h bzw. 100 I.E./kg KG in 6 h, die zwei Katzen der Gruppe III verabreicht wurden) ließen den erwarteten zusätzlichen Effekt vermissen. Hohe Dosierungen waren insofern sogar von Nachteil, als die kritische BZ-Grenze zwar nicht früher erreicht, die gewünschte Spanne von 30-20 mg% dann jedoch relativ rasch durchschritten werden konnte, und der BZ in den Bereich von 10-15 mg% abfiel, in dem es im EEG bereits zur elektrischen Stille kommt (119).

- d) Die hier geschilderte Charakteristik des Zeitverlaufs der Hypoglykämie gilt nur unter den genannten Versuchsbedingungen (siehe 2 Methodik: Äthernarkose, Operationsprozedur etc.). Zwei Katzen - ein Beispiel hiervon zeigt Abb. 3 C - wurden zur Narkose intraperitoneal je 2 ml Nembutal^R (100 mg Pentobarbital-Natrium) gespritzt, anschließend eine Femoralvene freigelegt und ein Venenkatheter eingeführt. Weitere operative Manipulationen unterblieben. Beide Male resultierte eine praktisch exponentiell abfallende Dosis-Wirkungs-Kurve, wobei trotz niedriger Insulindosen schon nach etwas mehr als einer Stunde 30 mg% erreicht wurden.

Für das hiervon deutlich abweichende Verhalten, wie es aus Abb. 3 A und B ersichtlich ist (z.T. überhöhte BZ-Erstwerte, träger Abfall, gewisse Resistenz gegenüber hohen Insulindosen), dürften demnach in erster Linie die Operationsbelastung in Kombination mit der Äthernarkose verantwortlich sein. Die Inhalation von Diäthyl-Äther bewirkt nämlich eine Hyperglykämie (136), was zumindest teilweise auf eine Stimulation der die Leber versorgenden sympathischen Nervenfasern zurückzuführen ist.

Die in a) gemachte Zeitangabe von 3-6 h und die in c) erwähnte Resistenz gegen selbst extrem hohe Insulindosen hatten unter vergleichbaren Versuchsbedingungen schon Mergenhausen et al. (119) beobachtet. Der von ihnen beschriebene initiale Glucoseanstieg, der im Mittel bis 1 h nach der ersten Insulininjektion anhält, trat bei den hier gemachten Versuchen nicht in nennenswertem Umfang auf. Lediglich bei 2 Katzen der Gruppe I deutete sich ein solcher Anstieg, der vermutlich auch mit der Ätherwirkung erklärt werden kann, an (10 bzw. 4 mg% in den ersten 45 bzw. 80 min.).

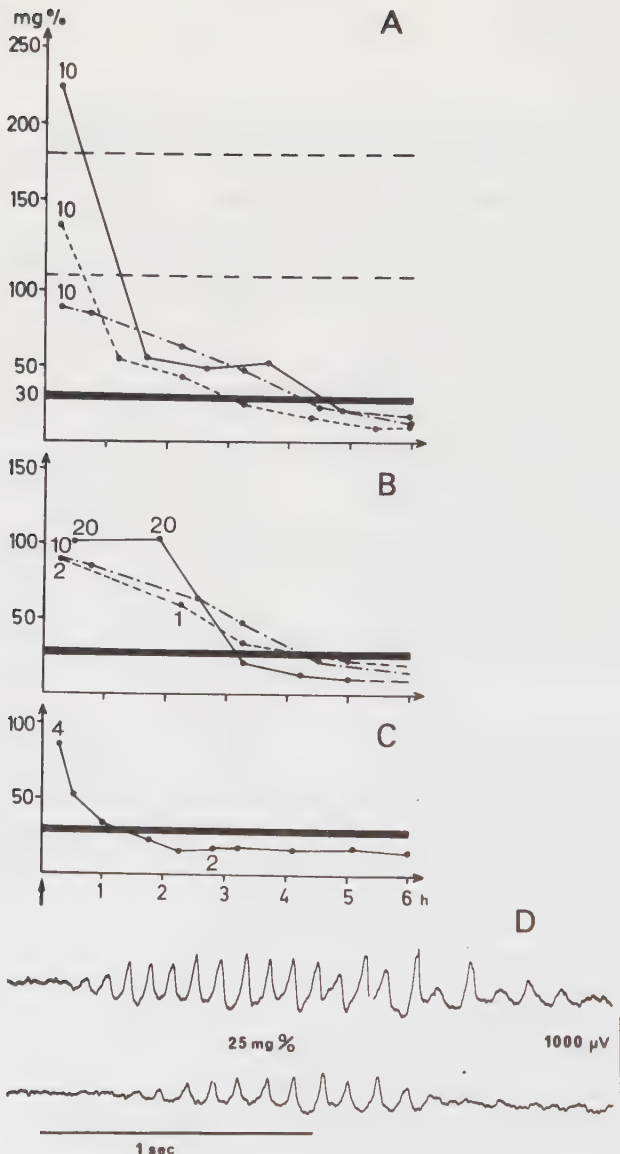


Abb. 3 A-C. Wirkungsverlauf unterschiedlicher Insulingaben. A und B: Bei Äthernarkose und Präparation (s. 2 Methodik), C: bei Nembutal^R-Narkose ohne Präparation. Ordinate: BZ-Konzentration in mg%. Die kritische Grenze von 30 mg% ist durch einen Balken gekennzeichnet. Abszisse: Zeit in Stunden. Der Nullpunkt der Zeitachse bezeichnet den Beginn der Ätherinhalation bzw. den Zeitpunkt der intraperitonealen Injektion von 2 ml Nembutal^R (=100 mg Pentobarbital-Natrium). Im Anschluß an Blutentnahmen zur BZ-Bestimmung vorgenommene i.v.-Insulininjektionen sind durch die Menge der verabreichten I.E. beim zugehörigen BZ-Meßpunkt angegeben. D. Oberflächen-EEG: 2 Beispiele der bei tiefer Hypoglykämie (25 mg%) typischerweise auftretenden Alpha-Spindelgruppen.

Während des Blutglucoseabfalls wurde intermittierend das Oberflächen-EEG abgeleitet. Bei BZ-Werten zwischen 20 und 30 mg% traten anfallsartig regelmäßige 8-12/sec -Spindelgruppen von einer bis mehrere Sekunden Dauer auf, wie sie von MERGENHAGEN et al. (119) und CREUTZFELD und MEISCH (35) als häufig bei Hypoglykämie auftretendes Ereignis bereits beobachtet wurden. Die Korrelation dieser Wellen und weiterer EEG-Veränderungen zur PT-Zellaktivität haben die erwähnten Autoren beschrieben. In Abb. 3 D sind derartige Alpha-Spindeln dargestellt. Ihr Auftreten diente als Beleg, daß bei dem jeweils erreichten BZ-Wert auch tatsächlich eine erhöhte Krampfbereitschaft vorlag. Ein generalisierter zerebraler Anfall wurde im EEG nicht gesehen, möglicherweise deshalb, weil die BZ-Senkung nicht rasch genug erfolgte (120).

3.1.1.2 Intrazelluläre Ableitebedingungen

Bei abnehmenden BZ-Werten werden die intrazellulären Ableitebedingungen ungünstiger, bei tiefer Hypoglykämie sogar ganz beträchtlich - ein Effekt, auf den die o.g. Autoren auch schon hingewiesen hatten. Die kortikalen Neurone sind gegen die Punktion durch die Ableiteelektrode besonders empfindlich. Weit häufiger als bei Normoglykämie werden sie bereits bei der Punktion zerstört. So konnten an 20 Katzen unterhalb der BZ-Grenze von 30 mg% nur 27 verwertbare PT-Zellen registriert werden. Auch die mittlere Ableitezeit - ansonsten zwischen fünf und zehn Minuten - wird kürzer. Langzeitableitungen, wie sie unter den üblichen Umständen in Einzelfällen für mehrere Stunden gelingen, fanden nicht statt. Nur zwei Zellen konnten ca. 40 Minuten lang gehalten, hierbei allerdings nicht in den hypoglykämischen Bereich verfolgt werden, sondern von 177 bzw. 150 mg% nur bis 96 bzw. 84 mg%.

3.1.2 Bestimmung des IPSP-Gleichgewichtspotential

Zur Auslösung eines IPSP in PT-Zellen wurde als Reizort der Pyramidaltrakt gewählt, da er den theoretisch und experimentell am besten abgesicherten Zugang darstellt. Für die E_{IPSP} -Bestimmungen mußte jedoch das Auftreten eines antidromen Aktionspotentials verhindert

werden, um störende Einflüsse von dessen Nachpotentialen auf das IPSP auszuschließen. Dies gelang meist auch bei Einzelreizen, da bei manchen Reizintensitäten kein antidromer "spike" auftritt (173). War bei einer solchen Intensität dann die Amplitude des hyperpolarisierenden Potentials unzureichend, so konnte dieser Mangel durch kurze "train"-Reize geringer Intensität - bestehend aus drei bis fünf Einzelreizen innerhalb von 3 bis 6 msec - behoben werden (94, 134, 135, 155), die ebenfalls unter der Schwelle einer antidromen Entladung blieben. PT-Reize wurden mit einer Frequenz von 1/sec gesetzt. Die künstliche Veränderung des Membranpotentials geschah durch stufenweise geänderte Einprägung von 350 msec langen Strompulsen.

Wegen der geschilderten schwierigen Versuchsbedingungen bei Hypoglykämie mußte so verfahren werden, daß unter Berücksichtigung von Ausgangswerten, die an verschiedenen Zellen unter Normoglykämie gewonnen wurden, das E_{IPSP} an Zellen bestimmt wurde, die im gewünschten BZ-Bereich von 20 bis 30 mg% erst punktiert wurden.

Als Kontrolle dienten die an 12 Katzen bei BZ-Werten zwischen 100 und 160 mg% gelungenen Ableitungen aus 41 PT-Zellen, deren Ruhemembranpotential zwischen -55 und -65 mV lag. Zur Erreichung des E_{IPSP} , das meist 15 bis 20 mV negativer als das RMP gefunden wurde, mußte in allen Fällen mindestens 1 nA Einwärtsstrom aufgewandt werden. Ein solches Beispiel zeigt Abb. 4 A (linke Seite) bei einem BZ von 120 mg%. Das evozierte IPSP wird durch Auswärtsstrom vergrößert, durch Einwärtsstrom verringert. Bei einem eingepprägten Einwärtsstrom von 1,3 nA ist das E_{IPSP} erreicht, weitere Erhöhung der Stromstärke führt zur Umkehr in ein depolarisierendes Potential.

In tiefer Hypoglykämie (Blutglucose 20 bis 30 mg%), wenn Alpha-Spindeln im EEG die erhöhte Krampfbereitschaft signalisierten, gelangen an 20 Katzen Registrierungen von 27 Zellen, deren RMP zwischen -50 und -60 mV lag. Das E_{IPSP} war nur noch 5 bis 10 mV negativer als das RMP und stellte sich meist schon bei Einprägung

von 0,5 nA Einwärtsstrom ein. Bei vier Zellen war das E_{IPSP} in unmittelbare Nähe des RMP gerückt, wie in Abb. 4 A (rechte Seite) bei einem BZ von 25 mg% zu sehen ist. Bei unbeeinflusstem Membranpotential bewirkt ein kurzer PT-"train" nur noch ein diskret hyperpolarisierendes IPSP. Die Strominjektion von 0,3 nA führt schon zur erkennbaren Potentialumkehr. Bei diesen Zellen konnten auch kurz-dauernde spontane Membranpotentialschwankungen um das E_{IPSP} herum auftreten (Abb. 3 B), so daß auch ohne Stromeinprägung depolarisierende IPSPs zu beobachten waren. Über einen längeren Zeitraum anhaltende Überschreitungen des RMP, wobei das E_{IPSP} als deutlich weniger negativ als das RMP wäre, wurden an intakten Neuronen nicht festgestellt. Nur eine stärker beschädigte Zelle bot ein depolarisierendes IPSP, das folgerichtig durch einen Auswärtsstrom von 1 nA aufgehoben, durch noch höhere Stromstärken in ein hyperpolarisierendes Potential umgekehrt werden konnte.

Zur Frage, ob die E_{IPSP} -Verschiebung in depolarisierender Richtung dem allmählichen Blutglucoseabfall parallel geht oder - vielleicht schwellenartig - erst bei tiefer Hypoglykämie einsetzt, wurde bei den beiden schon genannten Langzeitableitungen (s. 3.1.1.2) der zur Einstellung des E_{IPSP} jeweils notwendige Einwärtsstrom bestimmt. Zu diesem Zweck wurden die abgeleiteten Zellpotentiale und die Stromkurven auf einen Zweistrahlspeicheroszillographen (Tektronix RM 565) überspielt, derjenige Durchlauf, bei dem das E_{IPSP} erreicht war, gespeichert und der eingeprägte Strom gemessen. Für eine Zelle ist das Ergebnis in Abb. 4 C graphisch dargestellt. Während der BZ von 177 auf 96 mg% absinkt (untere, gestrichelte Linie; die drei Meßpunkte sind photometrisch bestimmt, dazwischenliegende, orientierend mit Dextrostix^R vorgenommene BZ-Messungen rechtfertigen die direkte Verbindung der drei Punkte), verringert sich der notwendige Einwärtsstrom von 2,6 auf 1,5 nA (obere, durchgezogene Linie). Wegen der langen Ableitezeit sind geringfügige Verschiebungen durch möglicherweise aus der Ableitelektrode in die Zelle diffundiertes Chlor nicht völlig auszuschließen, quantitativ aber sicherlich nicht entscheidend ins Gewicht fallend. Wenn hier auch keine Messungen aus dem hypoglykämischen Bereich vorliegen, so

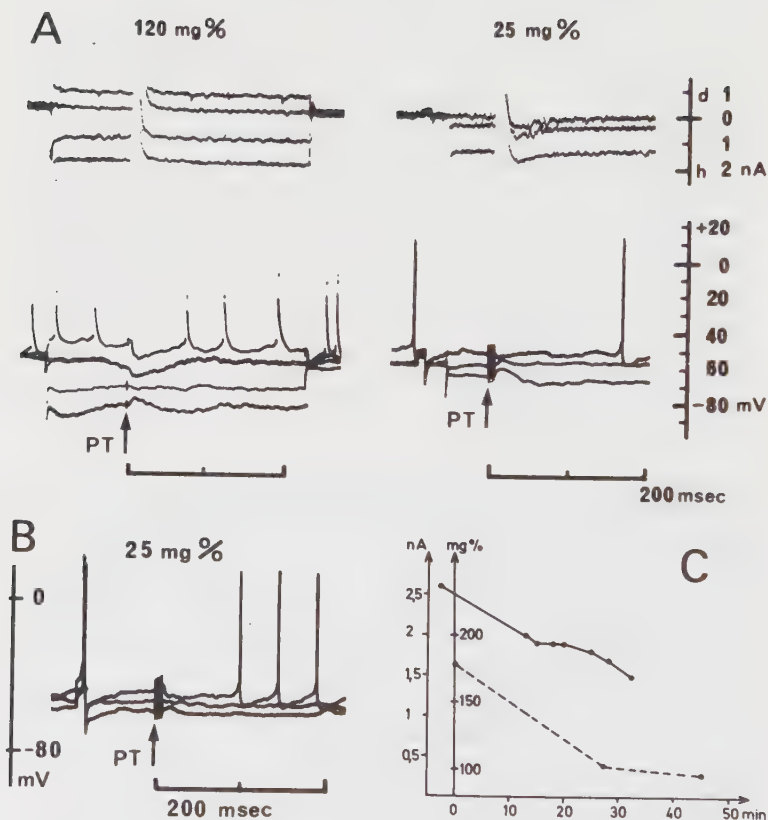


Abb. 4 A. E_{IPSP} -Bestimmung an 2 verschiedenen PT-Zellen bei Normo- (120 mg%, linke Seite) und tiefer Hypoglykämie (25 mg%, rechte Seite) mittels PT-Einzelreiz bzw. PT-"train" (4 Einzelreize in 6 msec). Untere Reihe: Ableitung der Zellpotentiale in mV. Obere Reihe: Einprägstrom in nA (10⁻⁹ A), Strompulsdauer 350 msec. B. Spontane Schwankungen des Membranpotentials um das E_{IPSP} bei Hypoglykämie von 25 mg%. PT-"train" wie bei A. C. Graphische Darstellung des zur Erreichung des E_{IPSP} erforderlichen Einwärtsstroms in nA (obere, durchgezogene Linie; Meßpunkte photometrisch ermittelt, dazwischen orientierend Dextrostix-Bestimmungen).

besteht - unter Einbeziehung gleichartiger Ergebnisse am spinalen Motoneuron (105, 112) - doch genug Anlaß, auch an PT-Zellen einen annähernd parallelen Verlauf von E_{IPSP} -Verschiebung und BZ-Abfall anzunehmen.

Die Insulinhypoglykämie führt also an PT-Zellen des sensomotorischen Kortex zu einer depolarisierenden E_{IPSP} -Verschiebung zum RMP, wie sie ähnlich schon an spinalen Motoneuronen von LUX et al. (113) nach Ammoniumgabe (insbesondere bei intravenöser und mikroiontophoretisch-extrazellulärer Applikation) und von LORACHER und LUX (105) unter Hypoglykämie gefunden wurde. Ein kleiner Unterschied mag noch darin bestehen, daß an Motoneuronen eine nahezu komplette Auslöschung der IPSPs bereits bei BZ-Werten von 40 bis 60 mg%, bei PT-Zellen erst bei 20 bis 30 mg% stattfand. Erst in jüngster Zeit hatten LLINAS et al. (104) an Motoneuronen des Nucleus trochlearis sowie RAABE und GUMNIT (140) an PT-Zellen des sensomotorischen Cortex festgestellt, daß unter systemischer (i.v.) NH_4^+ -Gabe das hyperpolarisierende Potential des IPSP reduziert oder aufgehoben wurde. E_{IPSP} -Bestimmungen selbst wurden zwar nicht vorgenommen, da das RMP aber konstant blieb, wurde die E_{IPSP} -Verschiebung zum RMP berechtigterweise gefolgert. Übereinstimmend mit den hier vorliegenden Befunden wurde von keinem der genannten Untersucher ein für längere Zeit positiver als das RMP liegendes E_{IPSP} beobachtet. Sie alle betonen auch die bemerkenswert geringe Wirkung von NH_4^+ /Hypoglykämie auf Ruhe- und Aktionspotentiale, auf EPSPs und passive elektrische Membrancharakteristika. Auch dies wird durch die vorliegende Untersuchung bestätigt. Ruhe- und Aktionspotentiale blieben praktisch unbeeinflusst. Gleiches teilen Mergen-Hagen et al. von einer vierstündigen Ableitung einer kortikalen PT-Zelle mit, wobei in diesem Zeitraum der BZ von der Normo- zur Hypoglykämie abgesenkt und anschließend durch Glucosezufuhr wieder in den Normbereich angehoben wurde (119). EPSPs wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Zu vielfach (auch bei den zwei Langzeitableitungen) vorgenommenen Membranwiderstandsmessungen wurden kurzdauernde (10 msec), hyperpolarisierende

Strompulse intrazellulär zu verschiedenen Zeiten vor und nach dem PT-Reiz gegeben. Zwar variierten die Absolutwerte bei verschiedenen Zellen, innerhalb der ersten 30 msec des IPSP wurde der Widerstand jedoch immer auf 50 bis 80% des vor dem PT-Reiz gemessenen Wertes verringert, unabhängig von der jeweiligen Höhe des Blutzuckers. Auch an PT-Zellen des sensomotorischen Kortex wirkt die Insulinhypoglykämie somit selektiv auf die postsynaptische Hemmung.

3.1.3 Nachhyperpolarisation bei spontan aufgetretenen Aktionspotentialen

3.1.3.1 Zeitdauer und Amplitude

Nach statistischer Auswertung anderer Untersucher (123, 162) dauern die NHP von kortikalen PT-Zellen 50 bis 100 msec und haben eine Amplitude von 1 bis 6 mV.⁽¹⁾ Die hier beobachteten NHP fügten sich in die genannten Werte ein, tendierten insgesamt jedoch eher zu der kürzeren Zeitdauer bzw. wurden öfter sogar unter 50 msec gemessen. Bei Übereinstimmung in der Amplitude waren die NHP damit auch kürzer als bei spinalen Motoneuronen, wo Spannen von 70 bis 160 msec - übrigens auch wiederum in Abhängigkeit von der axonalen Leitungsgeschwindigkeit - berichtet wurden (22, 29, 46, 48, 51, 96). Bei weitem nicht alle PT-Zellen offenbarten eine NHP. Dies mag ein echter Effekt sein, kann jedoch auch methodische Gründe haben. So werden sicherlich eine Reihe von NHP wegen geringer Amplitude übersehen (s. Fußnote (1), "langsame" PT-Zellen). Weiterhin besteht offensichtlich ein Zusammenhang zur Qualität der Zellregistrierung. Sehr gute Ableitungen (RMP wenigstens -60 mV oder negativer, "overshoot" des AP) ließen nämlich praktisch immer eine NHP sichtbar werden.

(1) TAKAHASHI (162) spezifiziert diese Parameter noch in Zuordnung zur axonalen Leitungsgeschwindigkeit. Demnach hat die NHP "schneller" PT-Zellen eine größere Amplitude (Mittel- und Standardabweichung SD: $3,63 \pm 2,12$ mV) und eine kürzere Dauer (Amplitudengipfel im Bereich von 6-18 msec) als diejenige von "langsamen" ($1,72 \pm 0,64$ mV; 14-38 msec).

3.1.3.2 E_{NHP}-Bestimmung

Die Bestimmung des NHP-Gleichgewichtspotentials, wie sie klassisch im Rückenmark ausgeübt wurde (Auslösen eines antidromen "spike" bei einer Reizintensität, die kein IPSP hervorruft; Veränderung der NHP-Amplitude dieses "spike" durch künstliche Hyperpolarisation der Membran mittels eingepprägtem Einwärtsstrom; (29)), stößt im Kortex auf Schwierigkeiten. Während im RM regelmäßig eine antidrome Entladung auftritt und dem SD-"spike" immer eine längere NHP folgt (29, 46), ist im Kortex ein antidromes Aktionspotential nur bei etwa 30% der Zellen (173) auslösbar und eine gleichzeitig noch hinzutretende NHP ausreichender Amplitude gar ein seltenes Ereignis. Ein weiteres Problem der klassischen Methode der E_{NHP}-Bestimmung - das nun selbstverständlich auch bei Motoneuronen auftritt - besteht darin, daß die NHP des antidromen "spike" oft mit Potentialveränderungen kontaminiert ist, die als Ergebnis transsynaptischer Einflüsse (vornehmlich im Sinne von IPSP-Vorgängen) entstehen (23, 29, 46, 94, 95, 133, 155, 162). Die Nichtbeachtung dieser Problematik hat früher wohl auch zu Falschaussagen geführt (z.B. wurde die NHP - eigentlich ein IPSP - als vorherrschendes Merkmal des NM-"spike" beschrieben (23)). Eine andere Technik, welche die genannten Komplikationen vermeidet, besteht darin, über die intrazellulär liegende Ableitelektrode einen sehr kurzen (0,5 bis 1,0 msec) depolarisierenden Stromstoß zu schicken, so daß die Entladeschwelle für ein AP, dessen NHP dann untersucht werden kann, überschritten wird (162). Am störungsfreiesten ist jedoch ohne Zweifel die Untersuchung der NHP an spontan aufgetretenen Aktionspotentialen.

Es wurde deshalb bei guten Zellregistrierungen danach gesucht, ob spontan Hyperpolarisationen des Membranpotentials auftraten, die mehrere Sekunden anhielten und noch die Entstehung von Aktionspotentialen zuließen. Dies war bei drei Neuronen (2 bei Normo-, 1 bei Hypoglykämie) der Fall - alle drei waren "schnelle" PT-Zellen mit gut erkenntlicher NHP. Für je einen Zeitabschnitt bei "üblichem" RMP und bei spontan hyperpolarisiertem RMP wurde mit Hilfe des Computers (PDP 8/e von Digital Equipment GmbH) eine Mittelwertbildung ("average") unternommen. Dies führt zur

wünschenswerten Glättung der Bezugsgrößen, nämlich Amplitudengipfel des NHP und RMP, wobei insbesondere die Festlegung des letzteren bei der klassischen Technik, die mit Einzelregistrierungen arbeitet, oft nur ungenau (um so mehr bei Strominjektionen) erfolgen kann (vgl. Abb. 5 A und D). Das "average"-Programm wurde durch die Aktionspotentiale selbst - genauer: durch deren aufsteigende Flanke - getriggert. Die Untersuchungszeit von 265 msec war zur Messung des RMP ausreichend lang. Um auch den Potentialverlauf vor den gemittelten Aktionspotentialen beurteilen zu können, wurde eine negative Triggervverzögerung (67,5 msec ; "minus delay") in das "average"-Programm aufgenommen. Wenigstens zehn Durchgänge ("sweeps") waren immer möglich. Anschließend wurde das erhaltene "average"-Bild mittels eines X-Y-Schreibers (Typ 7005 B von Hewlett-Packard) zu Papier gebracht.

Von einer Zelle bei Normoglykämie (BZ 100 mg%) ist der entscheidende Ausschnitt dieses Bildes in Abb. 5 A dargestellt. Bei einem spontanen Absinken des RMP von -60 mV auf -73 mV verkleinert sich die NHP-Amplitude von 3,8 mV auf 2,4 mV. Die Kurve 1 (RMP: -60 mV) weist vor und nach dem AP zackige Gebilde auf. Hierbei handelt es sich um Mittelwertbildungen von APs und AP-freien Potentialverläufen, da aufgrund der erforderlichen Zeit des Rechenprogramms nicht jedes aufgetretene AP als Triggerimpuls angenommen wurde. Diese Zeichen stärkerer Zellaktivität fehlen entsprechend in Kurve 2 (RMP: -73 mV), da durch die Membranhyperpolarisation die Häufigkeit von Entladungen abnimmt.

Trägt man die jeweils für das RMP und NHP erhaltenen mV-Werte graphisch gegeneinander auf und verlängert man die direkte Verbindung der aufgetragenen Punkte, so läßt sich dasjenige Membranpotential ablesen, bei welchem die Amplitude des NHP null beträgt, das heißt das E_{NHP} erreicht ist (Abb. 5 B, gleiche Zelle wie bei A, E_{NHP} bei -92,5 mV). Dieses Verfahren ist zulässig, da die lineare Beziehung zwischen MP und NHP experimentell bis in unmittelbare Nähe des E_{NHP} bewiesen ist (29). Die Notwendigkeit, extrapolieren zu müssen, ist kein spezieller Nachteil der hier beschriebenen

Untersuchungsmethode. Auch bei der klassischen Technik wird das E_{NHP} in den allermeisten Fällen durch Extrapolation ermittelt, da bei stärkerer künstlicher Membranhyperpolarisation kein antidromer SD-"spike" mehr zustande kommt (29, 46). Das hier gewählte Verfahren hat darüber hinaus noch den Vorzug, auf Strominjektionen überhaupt zu verzichten, die bei höheren Stromstärken doch zu verzerrter und ungenauer Wiedergabe der Zellpotentiale führen können. Die beiden bei Normoglykämie untersuchten PT-Zellen wiesen ein E_{NHP} auf, das mit etwas über -90 mV in einer Größenordnung lag, die von anderen Neuronentypen bereits bekannt war (14, 15, 29, 60, 78, 96, 103). Da das kalkulierte E_{K^+} ebenfalls bei -90 mV liegt (29,30), ist auch von der NHP kortikaler PT-Zellen anzunehmen, daß es sich bei ihr um einen wesentlich durch K^+ -Ionen vermittelten Prozeß handelt.

Bei Abbildung 5 C (gleiche Zelle wie A und B) sind zusätzlich zu der für die NHP erhaltenen Geraden noch die durch PT-Reiz evozierten IPSP-Amplituden (Einzelmessungen, kein "average") bei verschiedenen, durch Einprägestrom veränderten, Membranpotentialen eingetragen. Auch die Verbindung dieser Punkte ergibt erwartungsgemäß eine Gerade (_ _ _ _ _). Üblicherweise werden solche Regressionsgeraden so dargestellt, daß anstelle der Höhe des MP die Einprägestromstärke angegeben wird. Da in diesem Falle bei der E_{NHP} -Bestimmung keine Strominjektion stattfand, ist dies also nicht möglich - allerdings auch nicht nötig, da bezüglich des MP, IPSP und der NHP bei Motoneuronen verschiedener Regionen (29, 46, 103) und auch bei kortikalen PT-Zellen (116, 162) Linearität der Strom-Spannungs-Beziehungen herrscht. Aus dieser Darstellung geht hervor, daß an der gleichen Zelle das E_{IPSP} positiver liegt als das E_{NHP} . Diese Feststellung ist keine Banalität, da auch Zelltypen existieren, z. B. Motoneuronen des Nucleus trochlearis (103), wo das E_{IPSP} negativer angesiedelt ist. Bemerkenswert ist weiterhin die größere Steilheit der Regressionsgeraden des IPSP, das heißt dieses reagiert auf MP-Veränderungen empfindlicher als das NHP. Dies hatten nun

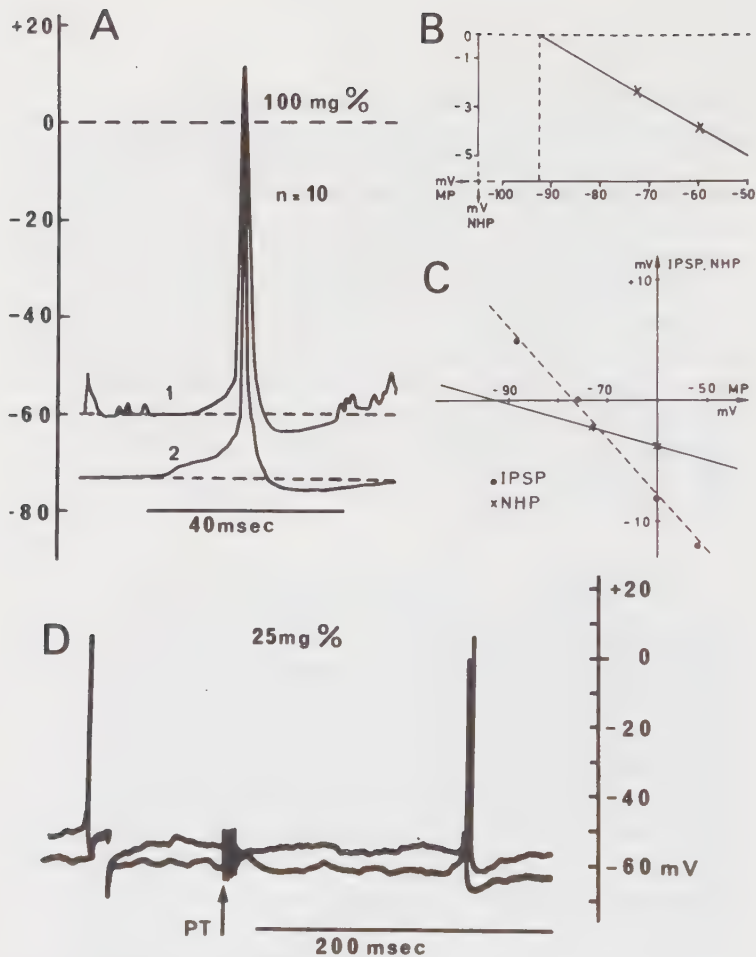


Abb. 5 A. Messung der NHP von spontan aufgetretenen Aktionspotentialen durch Mittelwertbildung bei Normoglykämie (BZ 100 mg%). Kurve 1: bei RMP (-60 mV), Kurve 2: bei spontaner Hyperpolarisation der Membran (auf -73 mV). 10 Durchläufe (n=10). B. Beziehung zwischen dem Membranpotential (MP in mV) und der Amplitude der Nachhyperpolarisation (NHP in mV). Ermittlung des NHP-Gleichgewichtspotentials durch Extrapolation. Gleiche Zelle wie bei A. C. Vergleich der Beziehungen zwischen MP (in mV) einerseits und Größe des IPSP bzw. der NHP (in mV) andererseits. Ermittlung der NHP-Messpunkte (x) durch Mittelwertbildung bei RMP und spontan hyperpolarisierten MP. Messung der IPSP-Größen an Einzelregistrierungen, MP hierbei durch Einprägeströme künstlich verändert. Gleiche Zelle wie A. D. Zwei Einzelregistrierungen bei tiefer Hypoglykämie (25 mg%), in der tatsächlichen Veränderung des MP untereinander projiziert. Vorne Widerstandsmeßpuls der Ableitelektrode. PT-"train", bestehend aus 4 Einzelreizen in 8 msec. Beachte das unterschiedliche Verhalten von evozierten IPSP und NHP bei Änderung des MP!

auch LLINAS und BAKER am trochleären Motoneuron gefunden (103). Sie folgerten daraus, daß die Membranleitfähigkeitsänderung, die zum IPSP führt, räumlich näher an der Ableiteelektrode stattfinden muß als jene, welche die Entstehung des NHP ermöglicht. Weitergehende Angaben zum Zellort, an dem die NHP abläuft, können bislang nicht gemacht werden.

3.1.3.3 Verhalten der NHP bei tiefer Hypoglykämie

Gleichartige Messungen an der PT-Zelle, die bei einem BZ von 25 mg% punktiert werden konnte (Abb. 5 D), hatten das Ergebnis, daß bei spontaner Hyperpolarisation von -57,3 mV auf 64,0 mV die Größe des NHP von 5,3 mV auf 4,2 mV abnahm. Dies bedeutet ein E_{NHP} von -89 mV. Tiefe Hypoglykämie hat also - wenn überhaupt - bestenfalls eine geringfügige Verschiebung des E_{NHP} in depolarisierender Richtung bewirkt. LUX (109) hatte am spinalen Motoneuron einen gleichlautenden Befund während der Infusion von Ammonium erhoben (E_{NHP} -Verschiebung von 2 bis 4 mV) und mit der bekannten Fähigkeit von NH_4^+ erklärt, externes K^+ teilweise ersetzen zu können (17, 108). Bei D. sind 2 Einzelregistrierungen in der tatsächlichen Veränderung des MP untereinander projiziert. Auch hier ist die übliche Verringerung der NHP bei negativem MP erkennbar. Das E_{IPSP} ist hypoglykämiebedingt offensichtlich in unmittelbarer Nähe des RMP vorgedrungen. Löst der PT-"train" beim positiveren MP gerade noch ein hyperpolarisierendes IPSP aus, so ergibt sich bei spontan abgesunkenem MP eine deutliche Umkehr in ein depolarisierendes Potential. Diese drastische Veränderung des IPSP steht in Kontrast zur geringen Beeinflussung der NHP - ein Befund, der in der Diskussion besonders aufzugreifen sein wird.

3.1.4 Verschiedene Formen der kurzdauernden evozierten Hemmung nach PT-Reizen

Bei einem Schwellenwert von etwa 4 V Reizintensität wurde nach einem PT-Einzelreiz eine Hyperpolarisation ausgelöst, die reiz-

stärkeabhängig allmählich an Größe und Dauer zunahm und schließlich ab 12 bis 15 V an die bekannte Grenze der kurzdauernden Hemmung (unter 100 msec) stieß (s.1.5)⁽¹⁾. Man weiß, daß selbst Einzelreize von mehr als 45 V keine weitere Verlängerung herbeiführen (173). Erst "train"-Reize von 50 msec Dauer und mehr sind hierzu in der Lage (74, 173).

Die Untersuchung des gesamten Reizantwortmusters mittels künstlicher Veränderung des Membranpotentials ergab, daß außer den bekannten Komponenten (IPSP und Disinhibition) bei 14 Zellen zweifelsfrei eine "späte Facilitation" auftrat. Ein Beispiel ist in Abb. 6 A zu sehen. Dem Reiz folgt zunächst ein IPSP, das entsprechend bei "de" etwas an Amplitude zunimmt, bei "hy₁" etwas abnimmt und nach Überschreiten des E_{IPSP} dann bei "hy₂" umgekehrt wird. Bei "co" folgt dem IPSP ein erhöhter Erregungszustand der Zelle, der sich an den verkürzten Zeitabständen der folgenden drei Entladungen äußert. Bei "hy₂" wird nun ersichtlich, daß die erhöhte Zellaktivität nicht nur durch eine Disinhibition (die sich spiegelbildlich zum IPSP verhält), sondern anschließend noch durch eine echte Erregung (typischerweise erhöht sich ihre Amplitude bei "hy") unterhalten wird. Gewöhnlich begann die "späte Facilitation" 60 bis 100 msec nach dem Reiz und dauerte 50 bis 150 msec. Zur beobachteten Häufigkeit sind noch einige Anmerkungen zu machen:

1. Bei der langdauernden Form der Hemmung, evoziert durch CT- oder Cd-Reize, tritt die "späte Facilitation" zwar oft, durchaus jedoch nicht konstant auf (86, 173, 175). Sie ist deshalb wohl auch bei der kurzdauernden Form nicht zwingend zu erwarten.
2. Auch die Qualität der Zellregistrierung geht offenbar in die Beobachtungshäufigkeit ein. Bis auf zwei Zellen hatten alle anderen ein MP von wenigstens -60 mV und "spikes", die wenigstens 0 mV bzw. einen positiven "overshoot" erzielten.

(1) Eine langdauernde Hyperpolarisation (34, 38) tritt nach antidromer Reizung nur sehr selten auf. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine solche nur an einer Zelle gesehen (schon bei PT-Reiz 10 V erfolgte eine Hyperpolarisation von 250 msec Dauer).

3. Möglicherweise besteht auch ein Zusammenhang damit, wie gut die Zelle zum Zeitpunkt der Ableitung an erregende Neurone angekoppelt ist. Fast alle Zellen zeigten bei der langdauernden Form der Hemmung, evoziert durch entsprechend starke Cd- oder CT-Reize, vor oder im Beginn der Hemmphase ein EPSP, das oft zu einem AP führte. In Abb. 6 B "co" (gleiche Zelle wie bei A) ist dieses Reizantwortmuster: primäre Entladung - Hemmung (hier ca. 180 msec) - "späte Facilitation", das auch von anderen Untersuchern nach CT-Reizung schon beobachtet wurde (33, 38, 101, 132), zu sehen. Da bei epicortikaler Reizung keine antidromen "spikes" bekannt sind (173), kann es sich bei der primären Entladung nur um das Ergebnis direkter oder orthodromer (das heißt postsynaptischer) Erregung handeln (38, 101). Im gezeigten Beispiel wurde das AP 2,4 msec nach dem Reiz durch EPSP-Stufen aufgebaut. Bei "hy" sind im übrigen die einleitend (1.5) erklärten Komponenten der langdauernden Hemmung erkenntlich: IPSP (hier bereits umgekehrt) - Disinhibition/Disfacilitation - "späte Facilitation". Diese verläuft oft - und das ist hier bei "hy" eindrucksvoll demonstriert - in gruppierten Depolarisationen, die in enger Beziehung zum Potentialverlauf im Oberflächen-EEG stehen (33, 38).

4. Die "späte Facilitation" im Rahmen der PT-evozierten kurzdauernden Hemmung trat nicht schon bei geringen, sondern erst bei mittleren Reizstärken (etwa ab 8 V) auf, zunächst innerhalb der Abfolge: IPSP - Disinhibition - "späte Facilitation" (wie bei A).

Bei weiterer Erhöhung der Reizstärke (etwa ab 10 V), fiel meist die in der Kontrollableitung beobachtete stärkere Entlادتätigkeit völlig in den Zeitraum der "späten Facilitation", die Hyperpolarisation davor hatte sich verlängert und mußte - entsprechend den Ergebnissen bei Verwendung von Einprägeströmen - als IPSP mit anschließender Disinhibition und gleichzeitiger Disfacilitation gedeutet werden. Ein weiterer Hinweis auf die Existenz dieser Disfacilitation mag darin bestehen, daß auch die PT-evozierte Hyperpolarisation im Sinne einer Potentiation verkürzt werden kann (173, 176). Es hatte sich also auch bei der

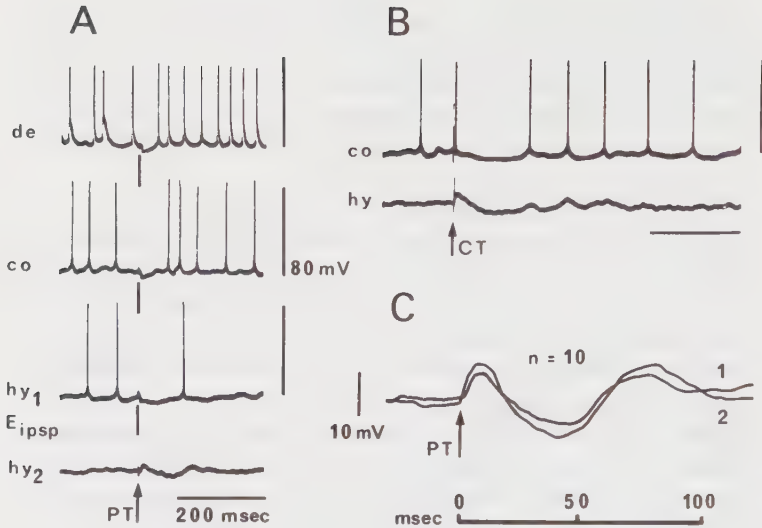


Abb. 6 A. Kurzdauernde Form der evozierten Hemmung, ausgelöst durch PT-Einzelreize. Demaskierung des Reizantwortmusters: IPSP-Disinhibition - "späte Facilitation" durch künstliche Veränderung des Membranpotentials. "co" Kontrollableitung, "de" Depolarisation durch Einprägung von Auswärtsstrom, "hy₁" Hyperpolarisation durch Einprägung von Einwärtsstrom vor, "hy₂" nach Überschreiten des E_{IPSP} . B. Langdauernde Form der evozierten Hemmung, ausgelöst durch CT-Einzelreiz. Reizantwortmuster: primäre Entladung - Hemmphase (bestehend aus anfänglichem IPSP, dann Disinhibition/Disfacilitation) - "späte Facilitation". Bei "hy" ist das E_{IPSP} bereits überschritten. Gleiche Zelle wie bei A. C. Verhalten der kurzdauernden Form der evozierten Hemmung (Reizantwortmuster: IPSP-Disinhibition - "späte Facilitation"), ausgelöst durch PT-Einzelreiz, bei abfallendem Blutglukosegehalt. Kurve 1: BZ 150 mg%, Kurve 2: BZ 84 mg%. Beide Kurven an einer Zelle (Langzeitableitung) ermittelt durch Mittelwertbildung ("average") aus 10 Durchläufen ($n=10$) bei künstlicher Membranhyperpolarisation durch je 1,5 nA eingepprägten Einwärtsstrom (E_{IPSP} überschritten, IPSPs deshalb schon umgekehrt). Beide Kurven entsprechend ihrer relativen Potentialhöhe übereinanderprojiziert.

kurzdauernden Form im Prinzip das gleiche Reizantwortmuster finden lassen wie bei der langdauernden Form der Hemmung.

An einer Langzeitableitung konnte bei mittleren Reizstärken der Einfluß des Blutglucoseabfalls auf die Komponenten IPSP - Disinhibition - "späte Facilitation" untersucht werden. Hierzu wurde erneut das "average"-Programm des Computers eingesetzt (je zehn Durchläufe). Abb. 6 C zeigt den entscheidenden Ausschnitt. Beide Kurven (1: BZ 150 mg%, 2: BZ 84 mg%) wurden bei gleicher Reizstärke und einem eingepprägten Einwärtsstrom von 1,5 nA gewonnen (das E_{IPSP} ist bereits überschritten) und den tatsächlichen Membranpotentialen entsprechend übereinanderprojiziert. Es ist festzustellen, daß der zeitliche Ablauf durch den BZ-Abfall nicht nennenswert beeinflußt wird. Dahingegen werden sowohl die Amplituden des umgekehrten IPSP, der Disinhibition und der "späten Facilitation" im Sinne der bereits vorher (bei BZ 150 mg%) eingeschlagenen Auslenkung erhöht.

3.2 DISKUSSION

3.2.1 Die epileptogene Wirkung der Hypoglykämie

Konvulsionen, die durch Hypoglykämie entstehen, können weder durch ein einfaches Energiedefizit (Substratmangel, Block des Zitronensäurezyklus, Glukoseutilisationsstörung) noch durch Verwertungsstörungen energiereicher Phosphate erklärt werden. Es werden nämlich sowohl im präkonvulsiven als auch im Konvulsiv-Stadium normale Kreatininphosphat- und ATP-Spiegel und gleichfalls ein normaler Phosphat-Turnover gefunden (129). Von den bei tiefer Hypoglykämie auftretenden Veränderungen im Hirnstoffwechsel sind am auffälligsten die deutlich erniedrigten Glukose-, Glykogen-, Laktat- und Zitrat Spiegel, die erhöhten Konzentrationen von Aspartat und Lysin und insbesondere der Anstieg der Ammoniakkonzentration bis zum zehnfachen (2,5 mM/kg) der Norm (85, 152, 166, 167). Hiervon ist die Akkumulation von Ammonium aus drei Gründen von besonderer Bedeutung (112). Erstens ist sie diejenige metabolische Störung, die einer Reihe von Krampfgiften gemeinsam ist (s. 1.1). Zweitens tritt sie - im Gegensatz zu anderen Metabolitveränderungen - bereits präkonvulsiv auf, kann also in der Pathogenese cerebraler Krampfaktivität einen ätiologischen Faktor darstellen und ist nicht erst sekundäre Folge der Krämpfe. Drittens stimmt die Latenz, mit der die Anfälle nach Gabe der verschiedenen Krampfgifte auftreten, gut mit der Zeit überein, die zum Aufbau kritischer Ammonium-Konzentrationen von etwa 0,5 bis 2 mM/kg gebraucht wird. Was das Verhalten von RMP, APs, EPSPs, IPSPs, R_m , NHP - soweit es von den verschiedenen Untersuchern im einzelnen untersucht wurde - anbetrifft, so ist die Wirkung der Hypoglykämie an spinalen Motoneuronen (105) und kortikalen PT-Zellen (die vorliegende Studie) prinzipiell identisch mit derjenigen, wie sie nach externaler (nicht intracellulärer elektrophoretischer) Zufuhr von Ammonium an spinalen Motoneuronen (109, 113), Motoneuronen des Nervus trochlearis (104) und kortikalen PT-Zellen (140) auftritt. Zusätzliche neuronale Effekte, das heißt solche, die nicht auch schon von NH_4^+ bekannt wären, macht die Hypoglykämie nach derzeitigem Wissensstand nicht. Man muß deshalb wohl annehmen,

daß die Hypoglykämie nicht per se, sondern durch die vermittelnde Rolle von NH_4^+ epileptogene Wirkung erlangt. Eine entsprechende gemeinsame Diskussion der Befunde ist deshalb angebracht.

Da Ruhemembranpotential, Aktionspotentiale und EPSPs unbeeinflusst bleiben, werden die exzitatorischen Grundmechanismen durch Hypoglykämie/ NH_4^+ nicht verändert. Die feststellbare Hemmungsreduktion, das heißt die Verminderung oder gar Beseitigung der normalerweise hyperpolarisierenden (141) Wirkung des IPSP, könnte grundsätzlich prä- oder postsynaptisch zustandekommen. Das Verhalten des Membranwiderstandes bzw. der Membranleitfähigkeit erfährt durch Hypoglykämie/ NH_4^+ jedoch keine Änderung. Dies bedeutet, daß die Freisetzung des hemmenden Transmitters aus den Endköpfchen der präsynaptischen Fasern und dessen Reaktion mit den Rezeptoren der postsynaptischen Membran nicht beeinträchtigt wird (47, 140).

Der herausragende Untersuchungsbefund ist die selektive Wirkung der Hypoglykämie/ NH_4^+ auf das E_{IPSP} im Sinne einer depolarisierenden Verschiebung zum RMP (Abb. 4). Da das E_{IPSP} denjenigen Potentialwert darstellt, dem hemmende postsynaptische Antwortpotentiale zustreben, sein Abstand zum RMP gleichermaßen die elektro-motorische Kraft (EMK) zur IPSP-Potentialbildung konstituiert, ist seine Annäherung an oder gar Einstellung des RMP der Grund für die Hemmungsreduktion. Zwar besteht unverändert - auch bei Gleichheit von E_{IPSP} und RMP - noch ein gewisser Hemmeffekt durch die Leitfähigkeitserhöhung der aktivierten postsynaptischen Membran, die zur Verringerung eintreffender Erregungen führt, indem entsprechende Ionenströme kurzgeschlossen werden. Die Bedeutung dieses "synaptic shunting" scheint jedoch weit geringer zu sein als die des E_{IPSP} . So ergab kürzlich eine an trochleären Motoneuronen nach Reizung des ipsilateralen Nervus vestibularis vorgenommene Kalkulation (104), daß das "synaptic shunting" nur ungefähr 10% zur Gesamthemmwirkung beiträgt und das E_{IPSP} die viel entscheidendere Rolle bei der Hemmung spielt.

Da die postsynaptische die im Kortex vorherrschende Form der Hemmung ist, wird verständlich, daß die E_{IPSP} -Verschiebung zu beträchtlichen Störungen in der Kontrolle der zentralen neuronalen Aktivität führen kann. Da das E_{IPSP} bei Hypoglykämie/ NH_4^+ das RMP zwar erreicht, nie jedoch anhaltend und drastisch übersteigt, kommt es nicht dazu, daß eigentlich hemmende Impulse unmittelbar in Erregungen umfunktioniert werden. Die Äquilibration des Hemmpotentials mit dem RMP ist jedoch Vorbedingung für den Krampf, zu dessen Auslösung dann eine zusätzliche, normalerweise unterschwellige Erregung, die auch von einem völlig unspezifischen Reiz herrühren kann, erforderlich wird. Ist die normale Erregbarkeit vermindert, wie es bei komatösen Zuständen gegeben ist, dürften Krampfanfälle demnach gar nicht möglich sein. Die bei Hypoglykämie und NH_4^+ -Intoxikation klinisch beobachtete Vielfalt von Anfallsformen ist vielleicht dadurch erklärbar, daß die lokale Akkumulation von NH_4^+ an verschiedenen Hirnstrukturen möglicherweise quantitativ unterschiedlich ausfällt. Dieses Verteilungsmuster könnte mitgeprägt werden vom Reifegrad des Gehirns, bestehenden cerebralen Vorschäden oder extracerebral begründeten Zusatzerkrankungen. Außerdem muß man wohl auch annehmen, daß die Auslösbarkeit von Krampfanfällen mit einer gewissen Disposition, die auch durch genetische Faktoren vermittelt sein kann (88, 89) zusammenfällt.

3.2.2 Zum ionalen Entstehungsmechanismus des IPSP

Eine E_{IPSP} -Verschiebung, wie sie durch Hypoglykämie/ NH_4^+ verursacht wird, kann über die Änderung der Ionenkonzentrationen im Zellinnern oder die Modifizierung der Ionenpermeabilität der Zellmembran zustande kommen (50, 135). LUX et al. hatten am spinalen Motoneuron (113) durch Vergleich verschiedener Applikationsarten (elektrophoretisch intra- und extracellulär, intravenös) gezeigt, daß die externe Membranseite der Hauptangriffsort von NH_4^+ ist. Kinetische Untersuchungen ergaben weiterhin, daß die Wirkung von NH_4^+ -Ionen nicht diffusionskontrolliert ist, sondern einem indirekten Mechanismus folgt. Von den genannten Autoren wurde schließlich die Hypothese aufgestellt, daß NH_4^+

eine auswärtsgerichtete Chloridpumpe blockiere, und damit eine intracelluläre Konzentrationsänderung für diejenigen Ionen einträte, die für die Hemmung maßgeblich seien, nämlich die Chloridionen. Diese Hypothese wurde durch eine weitere Versuchsanordnung (109) überprüft, deren Ergebnisse LUX und LORACHER folgendermaßen zusammenfaßten (112):

"Sie (die Hypothese, der Verf.) wurde geprüft, indem die depolarisierende Wirkung von intracellulär injiziertem Chlorid auf die synaptisch aktivierte inhibitorische Membran als Test benutzt wurde: Wenn Chloridionen in eine Nervenzelle injiziert werden, ändert sich im Maß der intracellulären Chloridionenzunahme der ionale Konzentrationsgradient, der die postsynaptische Potentialbildung bestimmt. Bei genügend hoher intracellulärer Konzentration von Chloridionen kann die ursprünglich hyperpolarisierende inhibitorische Membran depolarisieren und sogar Erregungen auslösen. Wird die Änderung des Gleichgewichtspotentials der Hemmung nach intracellulären Chloridinjektionen verfolgt, so läßt sich daraus auch die Kinetik der intracellulären Konzentrationsabnahme, das heißt der Extrusion dieser Ionen bestimmen. Nach zusätzlicher Ammoniumgabe fand sich bei gleicher injizierter Chloridmenge eine ungleich größere depolarisierende Verschiebung des Gleichgewichtspotentials der Hemmung als im Normalzustand. Ferner ist die Extrusion von injiziertem Chlorid sehr verlangsamt. Die elektrischen Parameter der Ruhemembran erwiesen sich als unverändert sowohl bei Ammoniumgabe wie auch bei Chloridtesten. Diese Ergebnisse führen zum Schluß, daß Ammonium einen nicht elektrisch in Erscheinung tretenden aktiven Teil eines Extrusionsmechanismus für Chloridionen blockiert. Diese Cl-Extrusion erzeugt intracellulär normalerweise eine verringerte Chloridkonzentration und damit ein erhöhtes elektrochemisches Potential für dieses Ion. Es erwies sich demnach als nicht erforderlich, eine zusätzlich induzierte Kalium-Konduktivität anzunehmen, um die hyperpolarisierende Inhibition zu erklären."

Diese neue Vorstellung über die ionale IPSP-Genese wurde durch Befunde der hier vorliegenden Untersuchungen an PT-Zellen indirekt unterstützt. Ähnlich wie an spinalen Motoneuronen (1) wurde das E_{NHP} mit ca. -90 mV in unmittelbarer Nähe des E_K^+ gemessen (Abb.5), das heißt auch an PT-Zellen entsteht die NHP im wesentlichen durch Kaliumionenströme. Während tiefe Hypoglykämie einerseits eine deutliche Verschiebung des E_{IPSP} zum RMP

(1) Weitere Befunde, die auf die große Ähnlichkeit der NHP von PT-Zellen mit derjenigen von spinalen Motoneuronen hinweisen, werden von TAKAHASHI (162) beschrieben.

hervorrufen, bleibt andererseits das E_{NHP} nahezu unbeeinflusst, wird bestenfalls um wenige mV in depolarisierender Richtung verschoben. LUX hatte an spinalen Motoneuronen nach Infusion von NH_4^+ den gleichen Befund erhalten (109) und zu Recht argumentiert, daß eine Hypothese, welche die genannte E_{IPSP}^- Verschiebung vor allem einer Veränderung des K^+ -Potentials zuschreibt, nicht stichhaltig sein kann. Man müßte dann nämlich auch eine entsprechend große (um 20 bis 30 mV) Verschiebung des E_{NHP} , das heißt bis in die Nähe des RMP, erwarten. Es gilt demnach auch für PT-Zellen, daß IPSP und NHP verschiedene Ionenmechanismen zugrunde liegen, wobei an der Entstehung des IPSP offenbar vorwiegend kein Kaliummechanismus beteiligt ist. In diesem Zusammenhang fügt sich auch der an Motoneuronen des Nucleus trochlearis gewonnene Befund, daß Aktionspotentiale, die nach Cl^- -Injektion durch umgekehrte IPSPs ausgelöst wurden, eine unveränderte NHP zeigten, die Umkehr des IPSP also in keiner Weise den Charakter der NHP beeinflusst hat (103). Überhaupt wurden von LLINAS und BAKER an diesen Neuronen weitere entscheidende Belege für die Existenz eines aktiven Cl^- -Extrusionssystems, das die EMK für das Cl^- -abhängige IPSP aufbaut, beigebracht (103). So wurde bei diesen Zellen u.a. durch künstliche Membranhyperpolarisation bei ca. -90 mV das Gleichgewichtspotential der NHP des antidromen "spike" erreicht, lag also auch beim E_K^+ . Dennoch blieb bei diesem Potential das evolierte vestibuläre IPSP in hyperpolarisierender Richtung. Es existiert demnach - im Gegensatz zu spinalen Motoneuronen (30, 49, 50) und PT-Zellen - ein E_{IPSP} , das negativer angesiedelt ist als das E_K^+ . Dies impliziert ein E_{Cl^-} , das negativer liegt als das E_K^+ und durch eine auswärts gerichtete Chloridpumpe aufrecht erhalten wird. Auch deren Blockade durch NH_4^+ ist inzwischen durch LLINAS et al. (104) direkt nachgewiesen worden.

Zusammenfassend besteht also für Motoneuronen die hohe Wahrscheinlichkeit, für PT-Zellen deutet sich zumindest die Möglichkeit an, daß hauptsächlich Cl^- (eher als Cl^- und K^+ , wie früher angenommen wurde; s.1.3) den IPSP-Strom trägt - ein

Mechanismus, wie er für hemmende Potentiale bei Crustacea (20, 121, 124, 164, 165) und Mollusca (19) bereits früher angenommen worden ist.

3.2.3 Kurzdauernde Formen der evozierten Hemmung bei Normo- und Hypoglykämie

Auch schon aufgrund der wenigen erhobenen Befunde (Abb. 6) darf vermutet werden, daß in Abhängigkeit von der Reizstärke drei verschiedene Formen der PT-evozierten kurzdauernden Hemmung existieren: IPSP-Disinhibition (bei niedrigen Reizstärken), IPSP-Disinhibition - "späte Facilitation", IPSP-Disinhibition/gleichzeitig Disfacilitation - "späte Facilitation" (bei hohen Reizstärken). Um einen Überblick über Häufigkeit und Verteilung dieser Reizantwortmuster zu gewinnen, bedarf es jedoch noch einer ausreichend hohen Zahl von PT-Zellableitungen, die eine statistische Bewertung zuläßt. Hierbei sollten an die Qualität der Zellregistrierung höhere Ansprüche gestellt werden als den von Phillips aufgestellten Kriterien (132) zu entnehmen ist. Weiterhin ist noch der - zumindest qualitative - Nachweis zu fordern, daß kortikale Zwischenzellen tatsächlich Entladetätigkeiten aufweisen, die zur Erklärung dieser verschiedenen Reizantworten von PT-Zellen tauglich sind.

Die an einer PT-Zelle (Langzeitableitung) beobachteten Veränderungen der Antwortfolge IPSP-Disinhibition - "späte Facilitation" bei abfallendem Blutglukosegehalt, dargestellt bei künstlich hyperpolarisiertem, negativer als das E_{IPSP} liegenden Membranpotential (Abb. 6 C), waren jedenfalls teilweise zu erwarten. So ist die Erhöhung der Amplitude des umgekehrten IPSP zwanglos dadurch zu erklären, daß sich das E_{IPSP} bei abfallendem BZ-Wert in depolarisierender Richtung verschoben, das heißt vom künstlich hyperpolarisierten Zellpotential weiter entfernt hat. Die spiegelbildliche Amplitudenzunahme der Disinhibition bestätigt nochmals den bereits ursprünglich angenommenen Zusammenhang von IPSP und Disinhibition. Bei Vorliegen einer Disinhibition, deren

"Umkehrpotential" sich am jeweiligen Gleichgewichtspotential der Hemmung orientiert (s. 1.5), durfte diese Veränderung erwartet werden. Da der zeitliche Ablauf von IPSP und Disinhibition durch den sinkenden Blutzuckergehalt nicht beeinflusst wird, kann für das Verhalten hemmender Interneurone zumindest gefolgert werden, daß sich weder an der Dauer der Burstentladung noch an derjenigen der Entladepause etwas ändert. Problematisch ist die Deutung der Amplitudenhöhe der "späten Facilitation". Eine theoretisch denkbare Erklärung wäre, daß der Blutzuckerabfall nicht nur das E_{IPSP} , sondern auch das Gleichgewichtspotential der Erregung (E_{EPSP}) in positiver Richtung verschoben hat. EPSPs wurden hier nicht untersucht. Da jedoch die schon mehrfach erwähnten Untersuchungen zur neuronalen Wirkung von Hypoglykämie (105) und Ammonium (104, 113) - bei letzterem auch an PT-Zellen (140) - immer ergaben, daß EPSPs unbeeinflusst blieben, muß dieser Erklärungsversuch sehr wahrscheinlich verworfen werden. Es wäre auch denkbar, daß der erregende Zustrom, der bei den PT-Zellen besteht, die eine "späte Facilitation" offenbaren, durch den Blutglukoseabfall eine Verstärkung erfährt, sei es nun durch verstärkte Entladetätigkeit bereits angekoppelter erregender kortikaler Zwischenneurone, durch Zuschaltung einer größeren Zahl solcher Zellen bei unveränderter Entladetätigkeit, oder gar durch extrakortikale Afferenzen. Vorläufig jedoch kann keine voll befriedigende und ausreichend belegte Erklärung für das genannte Verhalten der "späten Facilitation" gegeben werden.

Anhand intrazellulärer Ableitungen aus Pyramidenzellen des sensorimotorischen Cortex der Katze wurden Untersuchungen zur Entstehung und zum Ablauf der evozierten kurzdauernden Hemmung bei Normo- und Hypoglykämie vorgenommen, die auch Aufklärung über die epileptogene Wirkung der Hypoglykämie geben sollten.

Die Charakteristik des Zeitverlaufs der Hypoglykämie, die durch Injektionen von Altinsulin herbeigeführt wurde, wird geschildert. Als Zeichen der erhöhten Krampfbereitschaft zeigten sich im Oberflächen-EEG die anfallsartig für die Dauer von einer bis mehrere Sekunden auftretenden regelmäßigen 8 bis 12/sec.-Spindelgruppen erst unterhalb eines Blutglukosegehalts von 30 mg%. Bei abnehmenden Blutzuckerwerten wurden die intrazellulären Ableitebedingungen ungünstiger.

Durch Reizung im Pyramidaltrakt wurden in Pyramidenzellen inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP) ausgelöst, deren Gleichgewichtspotentiale (E_{IPSP}) dann durch künstliche Veränderung des Membranpotentials bestimmt wurden. Bei Normoglykämie wurde das E_{IPSP} meist 15 bis 20 mV negativer als das Ruhemembranpotential (RMP) gefunden. Ähnlich wie es bereits bei spinalen Motoneuronen bekannt ist, bestand auch bei kortikalen Pyramidenzellen der wesentliche Effekt der Hypoglykämie in einer Verschiebung des E_{IPSP} in depolarisierender Richtung bis in unmittelbare Nähe des RMP. Das RMP selbst, Aktionspotentiale und der Membranwiderstand blieben unbeeinflusst. Durch die E_{IPSP} -Verschiebung erzielten hemmende Impulse weniger Wirkung, worin der wesentliche Mechanismus der erhöhten Krampfbereitschaft bei Hypoglykämie zu sehen ist. Da bekannt ist, daß Ammonium die postsynaptische Hemmung in gleicher Weise selektiv beeinflusst und bei der Insulinhypoglykämie bereits präkonvulsiv im Hirngewebe akkumuliert wird, darf angenommen werden, daß die Hypoglykämie nicht an sich sondern erst durch die vermittelnde Rolle des Ammoniums epileptogene Wirkung erlangt.

An Zellen von sehr guter Registrierqualität, deren Aktionspotentiale Nachhyperpolarisationen aufwiesen, wurde das Gleichgewichtspotential der Nachhyperpolarisation (E_{NHP}) von Pyramidaltraktzellen bestimmt. Wie auch bei anderen Neuronenarten lag es bei etwa -90 mV und damit in Höhe des Gleichgewichtspotentials der Kaliumionen (E_{K^+}). Daraus ist zu schließen, daß auch bei Pyramidaltraktzellen die Nachhyperpolarisation vor allem durch Kaliumionenströme zustande kommt. Während der IPSP-Vorgang durch Hypoglykämie eine deutliche Änderung erfuhr, wurde die Nachhyperpolarisation hierdurch nicht nennenswert beeinflusst. Dies bedeutet, daß bei Pyramidenzellen Kaliumionen an der Entstehung des IPSP zumindest nicht wesentlich beteiligt sein können. Indirekt werden damit die an Motoneuronen gewonnenen neueren Ergebnisse anderer Untersucher gestützt, die für das IPSP nahelegen, daß es sich hierbei um einen ausschließlich durch Chloridionen vermittelten Prozeß handelt.

Die Untersuchungen zum Ablauf der evozierten kurzdauernden Hemmung (Gesamtdauer der Reizantwort bis ca. 100 msec.) ergaben, daß sich an die bekannte Abfolge IPSP-Disinhibition noch eine späte Facilitation anschließen kann. Bei höheren Reizstärken ließ sich auch für die kurzdauernde Hemmung das Reizantwortmuster: IPSP - Disinhibition mit gleichzeitiger Disfacilitation - späte Facilitation finden, wie es bei der langdauernden Form der evozierten Hemmung (Gesamtdauer der Reizantwort über 200 msec bis 600 msec) üblicherweise anzutreffen ist. Die Auswirkungen der Hypoglykämie auf die einzelnen Komponenten der Reizantwort werden diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ADRIAN, R.H., und S.L. SLAYMAN: Membrane potential and conductance during transport of sodium, potassium and rubidium in frog muscle. *J. Physiol.* 184, 970-1014 (1966).
- 2 AJMONE MARSAN, C., M.G.F. FUORTES und F. MAROSSERO: Influence of ammonium chloride on the electrical activity of the brain and spinal cord. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1, 291 (1949).
- 3 ALBE-FESSARD, D., und P. BUSER: Explorations de certaines activités du cortex moteur du chat par microélectrodes: dérivations endo-somatiques. *J. Physiol. (Paris)* 45, 14-16 (1953).
- 4 ALBE-FESSARD, D., und P. BUSER: Activités intracellulaires recueillies dans le cortex sigmoïde du chat: participation des neurones pyramidaux au "potential évoqué" somesthétique. *J. Physiol. (Paris)* 47, 67-69 (1955).
- 5 ANDERSEN, P., J.C. ECCLES und P.E. VOORHOEVE: Inhibitory synapses on somas of Purkinje cells in the cerebellum. *Nature* 199, 655-656 (1963).
- 6 ARAKI, T., und T. OTANI: Responses of single motoneurons to direct stimulation in toad's spinal cord. *J. Neurophysiol.* 18, 472-485 (1955).
- 7 ARMSTRONG, D.M.: Synaptic excitation and inhibition of Betz cells by antidromic pyramidal volleys. *J. Physiol.* 178, 37-38 (1965).
- 8 ASANUMA, H., und V.B. BROOKS: Recurrent cortical effects following stimulation of internal capsule. *Arch. ital. Biol.* 103, 220-246 (1965).
- 9 ASANUMA, H., und K. OKAMOTO: Unitary study on evoked activity of callosal neurons and its effect on pyramidal tract cell activity on cats. *Jap. J. Physiol.* 9, 473-483 (1959).
- 10 ASANUMA, H., und O. OKUDA: Effects of transcallosal volleys on pyramidal tract cell activity of cat. *J. Neurophysiol.* 25, 198-208 (1962).
- 11 AYALA, G.F., H. MATSUMOTO und R.J. GUMNIT: Betz cell spike generating mechanisms during experimental focal seizures. *Neurology* 17, 282 (1967).
- 12 AYALA, G.F., H. MATSUMOTO und R.J. GUMNIT: Excitability changes and inhibitory mechanisms in neocortical neurons during seizures. *J. Neurophysiol.* 33, 73-85 (1970).

- 13 BAK, A.F.: A unity gain cathode follower. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 10, 745-748 (1958).
- 14 BALDISSERA, F., und B. GUSTAFSSON: Time course and potential dependence of the membrane conductance change during the after-hyperpolarization in the cat's alpha-motoneurons. *Brain Res.* 17, 365-368 (1970).
- 15 BALDISSERA, F., und B. GUSTAFSSON: Regulation of repetitive firing in motoneurons by the afterhyperpolarization conductance. *Brain Res.* 30, 431-434 (1971).
- 16 BELL, P.R.: In: *Waveforms*, MIT Rad.Lab.Ser. Vol. 19. Herausg.: L.N. Ridenour, S. 767. McGraw Hill, New York 1949.
- 17 BINSTOCK, L., und H. LECAR: Ammonium ion currents in the squid giant axon. *J. gen.Physiol.* 53, 342 (1969).
- 18 BLACKSTAD, T.W., und P.R. FLOOD: Ultrastructure of hippocampal axo-somatic synapses. *Nature* 198, 542-543 (1963).
- 19 BLANKENSHIP, J.E., H. WACHTEL und E.R. KANDEL: Ionic mechanisms of excitatory, inhibitory and dual synaptic actions mediated by an identified interneuron in abdominal ganglion of *Aplysia*. *J.Neurophysiol.* 34, 76-92 (1971).
- 20 BOISTEL, J., und P. FATT: Membrane permeability change during transmitter action in crustacean muscle. *J.Physiol.* 144, 176-191 (1958).
- 21 BRANCH, C.L., und A.R. MARTIN: Inhibition of Betz cell activity by thalamic and cortical stimulation. *J.Neurophysiol.* 21, 380-390 (1958).
- 22 BROCK, L.G., J.S. COOMBS und J.C. ECCLES: The recording of potentials from motoneurons with an intracellular electrode. *J.Physiol.* 117, 431-460 (1952).
- 23 BROCK, L.G., J.S. COOMBS und J.C. ECCLES: Intracellular recording from antidromically activated motoneurons. *J.Physiol.* 122, 429-461 (1953).
- 24 BROOKS, V.B., und H. ASANUMA: Recurrent cortical effects following stimulation of medullary pyramid. *Arch.ital. Biol.* 103, 247-278 (1965).
- 25 ten BRUGGENGATE, G., R. TEICHMANN und E. WELLER: Neuronal activity in the lateral vestibular nucleus of the cat. I. Patterns of postsynaptic potentials and discharges in Deiters neurones evoked by stimulation of the spinal cord. *Pflüg.Arch.* 337, 119-134 (1972).
- 26 BUCHWALD, N.A., und C.D. HULL: Some problems associated with interpretation of physiological and behavioral responses to stimulation of caudate and thalamic nuclei. *Brain Res.* 6, 1-11 (1967).

- 27 BUCHWALD, N.A., C.D. HULL und M.C. TRACHTENBERG: Concomitant behavioral and neural inhibition and disinhibition in response to subcortical stimulation. *Exp. Brain Res.* 4, 58-72 (1967).
- 28 CASTILLO, J. del: On the nature of synaptic receptors. *J.Americ Oil Chemists Soc.* 45, 313-324 (1968).
- 29 COOMBS, J.S., J.C. ECCLES und P. FATT: The electrical properties of the motoneurone membrane. *J.Physiol.* 130, 291-325 (1955).
- 30 COOMBS, J.S., J.C.ECCLES und P. FATT: The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneuronal membrane that produce the inhibitory postsynaptic potential. *J.Physiol.* 130, 326-373 (1955).
- 31 COOMBS, J.S., J.C. ECCLES und P. FATT: Excitatory synaptic action in motoneurons. *J.Physiol.* 130, 374-395 (1955).
- 32 CREUTZFELDT, O.D.: Neuronal mechanisms underlying the EEG: In: *Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Herausg.: H.H.JASPER, A.A.WARD und A.POPE, S. 397-410. Little, Brown & Co., Boston 1969.
- 33 CREUTZFELDT, O.D., G. BAUMGARTNER und L. SCHOEN: Reaktionen einzelner Neurone des sensomotorischen Kortex nach elektrischen Reizen. *Arch.Psychiat. Nervenkr.* 194, 597-619 (1956).
- 34 CREUTZFELDT, O.D., L. HÖSLI und K.MAEKAWA: Forms of spontaneous and evoked postsynaptic potentials of cortical nerve cells. In: *Progr. in Brain Res.* Vol. 31. *Mechanisms of Synaptic Transmission*. Herausg.: K.AKERT und P.G.WASER, S. 265-273. Elsevier Publishing Co., Amsterdam 1969.
- 35 CREUTZFELDT, O.D., und J.J.MEISCH: Changes of cortical neuronal activity and EEG during hypoglycemia. *Electroenceph. clin.Neurophysiol.* 24, 158 (1963).
- 36 CREUTZFELDT, O.D., und B. SAKMANN: Neurophysiology of Vision. *Ann.Rev.Physiol.* 31, 499-544 (1969).
- 37 CREUTZFELDT, O.D., und G.STRUCK: Neurophysiologie und Morphologie der chronisch isolierten Cortexinsel der Katze. Hirnpotentiale und Neuronentätigkeit einer isolierten Nervenzellpopulation ohne afferente Fasern. *Arch.Psychiat.Nervenkr.* 203, 708-731 (1956).
- 38 CREUTZFELDT, O.D., S. WATANABE und H.D. LUX: Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *Electroenceph.clin.Neurophysiol.* 20, 1-18 (1966).

- 39 DARIAN-SMITH, J., C. PHILLIPS und R. D. RYAN: Functional organization in the trigeminal main sensory and rostral spinal nuclei of the cat. *J. Physiol.* 168, 129-146 (1963).
- 40 DAWSON, G. D.: A summation technique for detecting small signals in a large irregular background. *J. Physiol.* 111, 1-2 (1951).
- 41 DICHTER, M.: Experimental penicillin epilepsy in the cat hippocampus. Ph.D. Thesis, New York University, Medical School 1968. Zitiert nach: W. A. SPENCER und E. R. KANDEL: Synaptic inhibition in seizures. In: *Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Herausg.: H. H. JASPER, A. A. WARD und A. POPE, S. 575. Little, Brown & Co., Boston 1969.
- 42 DICHTER, M., und W. A. SPENCER: An analysis of focal epilepsy induced by penicillin. *Fed. Proc.* 27, 387 (1968).
- 43 DICHTER, M., und W. A. SPENCER: Penicillin-induced interictal discharges from the cat hippocampus. I. Characteristics and topographical features. *J. Neurophysiol.* 32, 649-662 (1969).
- 44 DICHTER, M., und W. A. SPENCER: Penicillin-induced interictal discharges from the cat hippocampus. II. Mechanisms underlying origin and restriction. *J. Neurophysiol.* 32, 663-687 (1969).
- 45 ECCLES, J. C.: *The Physiology of Nerve Cells*. John Hopkins Press, Baltimore 1957.
- 46 ECCLES, J. C.: Excitatory responses of spinal neurones. In: *Progr. in Brain Res.* Vol. 12, S. 1-34, Elsevier, Amsterdam 1964.
- 47 ECCLES, J. C.: *The Physiology of Synapses*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1964.
- 48 ECCLES, J. C., R. M. ECCLES, A. IGGO und M. ITO: Distribution of recurrent inhibition among motoneurones. *J. Physiol.* 159, 479-499 (1961).
- 49 ECCLES, J. C., R. M. ECCLES und M. ITO: Effects of intracellular potassium and sodium injections on the inhibitory postsynaptic potential. *Proc. roy. Soc. B.* 160, 181-196 (1964).
- 50 ECCLES, J. C., R. M. ECCLES und M. ITO: Effects produced on inhibitory postsynaptic potentials by the coupled injections of cations and anions into motoneurones. *Proc. roy. Soc. B.* 160, 197-210 (1964).
- 51 ECCLES, J. C., R. M. ECCLES und A. LUNDBERG: The action potentials of the alpha motoneurones supplying fast und slow muscles. *J. Physiol.* 142, 275-291 (1958).

- 52 ECCLES, J.C., R.M. ECCLES und A. LUNDBERG: Types of neurones in and around the intermediate nucleus of the lumbo-sacral cord. *J. Physiol.* 154, 89-114 (1960).
- 53 ECCLES, J.C., J.J. HUBBARD und O. OSCARSSON: Intracellular recording from cells of the ventral spino-cerebellar tract. *J. Physiol.* 158, 486-516 (1961).
- 54 ECCLES, J.C., M. ITO und J. SZENTAGOTAI: The Cerebellum as a Neuronal Machine. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1967.
- 55 FISHMAN, A.P. (Herausg.): Symposium on the Plasma membrane. New York Heart Association, Inc., New York 1962.
- 56 FLECKENSTEIN, A.: Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1955.
- 57 FOLBERGROVA, J., J.V. PASSONEAU, O.H. LOWRY und D.W. SCHULZ: Glycogen ammonia and related metabolites in the brain during seizures evoked by methionine sulfoximine. *J. Neurochem.* 16, 191 (1969).
- 58 FRANK, K., und M.C. BECKER: Microelectrodes for recording and stimulation. In: Physical Techniques in Biological Research Vol. V, Electrophysiological Methods, Part A. Herausg.: W.L. NASTUK, S. 22-87. Academic Press, London, New York 1964.
- 59 FRANK, K., und M.G. F. FUORTES: Stimulation of spinal motoneurons with intracellular electrodes. *J. Physiol.* 134, 451-470 (1956).
- 60 FRANKENHAEUSER, B., und A.L. HODGKIN: The after-effects of impulses in the giant nerve fibres in *Loligo*. *J. Physiol.* 131, 341-376 (1956).
- 61 GASTAUT, H., S. LYAGOUBI, E. MESDIALAN, J. SAIER und S. OUAHCHI: Generalized epileptic seizures induced by nonconvulsant substances: special reference to insulin. *Epilepsia* 9, 311 (1968).
- 62 GASTAUT, H., J. SAIER, T. MANO, D. SANTOS und S. LYAGOUBI: Generalized epileptic seizures induced by nonconvulsant substances: special reference to ammonium-chloride. *Epilepsia* 9, 317-327 (1968).
- 63 GIBBS, E.L., W.G. LENNOX und F.A. GIBBS: Variation in the carbon dioxide content of the blood in epilepsies. *Arch. Neurol. Psychiat.* 43, 223 (1940).
- 64 GLÖTZNER, F., und O.-J. GRÜSSNER: Membranpotential und Entladungsfolgen corticaler Zellen, EEG und corticales DC-Potential bei generalisierten Krampfanfällen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 210, 313-339 (1968).

- 65 GRAY,E.G.: Ultrastructure of synapses of the cerebral cortex and of certain specialisations of neuroglial membranes. In: Electron Microscopy in Anatomy. Herausg.: Boyd et al. S. 54-73. Edward Arnold, London 1961.
- 66 GRAY,E.G.; A morphological basis for pre-synaptic inhibition? Nature 193, 82-83 (1962).
- 67 HAAS,H.G.: Ein Vergleich zwischen Fluxmessungen und elektrischen Messungen im Myocard. Pflüg. Arch. 281, 271-281 (1964).
- 68 HAMLYN, L.H.: The fine structure of the mossy fibre endings in the hippocampus of the rabbit. J.Anat. 96, 112-120 (1962).
- 69 HODGKIN, A.L.: The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. Biol.Rev. 26, 339-409 (1951).
- 70 HOLMBERG,G.:The effect of carbon dioxide on convulsions induced by electric shock treatment. Acta Psychiat. Neurol.Scand. 29, 99 (1954).
- 71 HORSLEY,V., und R.H. CLARKE: The structure and function of the cerebellum examined by a new method. Brain 31, 44-124 (1908).
- 72 HORVATH,F.E., S.SOLTYSIK und N.A. BUCHWALD: Spindles elicited by stimulation of the caudate nucleus and internal capsule. Electroenceph.clin.Neurophysiol. 17, 670-676 (1964).
- 73 HUBBARD,J.I., und W.D.WILLIS: The effects of depolarization of motor nerve terminals upon the release of transmitter by nerve impulses. J.Physiol. 194, 381-405 (1968).
- 74 HULL,C.D., N.A.BUCHWALD und J.VIETH: Cortical intracellular analyses of responses to inhibitory and disinhibitory stimuli. Brain Res. 6, 12-21 (1967).
- 75 HUMPHREY,D.R.: Re-analysis of the antidromic cortex response: II. On the contribution of cells discharge and PSPs to the evoked potentials. Electroenceph.clin.Neurophysiol. 25, 421-442 (1968).
- 76 ISHIDA,Y.: Electroencephalographical studies on the seizure discharges induced by ammonium-chloride in the rabbit. Japan.J.Pharmacol. 17, 6-18 (1967).
- 77 ITO,M., N.KAWAI, M.UDO und N.SATO: Cerebellar-evoked disinhibition in dorsal Deiter's neurons. Exp.Brain Res. 247-264 (1968).
- 78 ITO,M., und T.OSHIMA: Temporal summation of after-hyperpolarization following a motoneurone spike. Nature 195,910-911 (1962).
- 79 JANZ,G.J., und D.J.G.IVES: Silver, silver chloride electrodes. Ann.N.Y.Acad.Scie. 148, 210-221 (1968).

- 80 JASPER,H., und C.STEFANIS: Intracellular oscillatory rhythms in pyramidal tract neurones in the cat. *Electroenceph.clin. Neurophysiol.* 18, 541-553 (1965).
- 81 JASPER,H.H., A.A.WARD und A.POPE (Herausg.): *Basic Mechanisms of the Epilepsies.* Little, Brown & Co., Boston 1969.
- 82 KAMEDA,K., R.NAGEL und V.B. BROOKS: Some quantitative aspects of pyramidal collateral inhibition. *J.Neurophysiol.* 32, 540-553 (1969).
- 83 KATZ,B.: The transmission of impulses from nerve to muscle and the subcellular unit of synaptic action. *Proc.roy. Soc.B.* 155, 455-479 (1962).
- 84 KERNELL,D.: The repetitive impulse discharge of a simple neurone model compared to that of spinal motoneurones. *Brain Res.* 11, 685-687 (1968).
- 85 KING,L.J., O.H.LOWRY, J.V. PASSONEAU und V.VENSON: Effect of convulsants on energy reserves in the cerebral cortex. *J.Neurochem.* 14, 599 (1967).
- 86 KLEE,M.R., und H.D. LUX: Intrazelluläre Untersuchungen über den Einfluß hemmender Potentiale im motorischen Cortex. 2. Die Wirkung elektrischer Reizung des Nucleus caudatus. *Arch.Psychiat. Nervenkrh.* 203, 667-689 (1962).
- 87 KLEE,M.R., und K.OFFENLOCH: Postsynaptic potentials and spike patterns during augmenting responses in cat's motor cortex. *Science* 143, 488-489 (1964).
- 88 KOCH,G.: Die Erbllichkeit der Epilepsien. *Ärztl.Forsch.*, Jahrg. 17, 8, 401-413 (1963).
- 89 KOCH,G.: Neurologisch-psychiatrische Erbforschung: *Ärztl. Praxis*, Jahrg. 25, 29, 1398-1405 (1973).
- 90 KOIKE,H., N. MANO, Y.OKADA und T.OSHIMA: Repetitive impulses generated in fast and slow pyramidal tract cells by intracellularly applied current steps. *Exp.Brain.Res.* 11, 263-281 (1970).
- 91 KOIKE,H., Y.OKADA und T. OHISMA: Accomodative properties of fast and slow pyramidal tract cells and their modification by different levels of their membrane potential. *Exp.Brain Res.* 5, 189-201 (1968).
- 92 KOIKE,H., Y.OKADA, T.OSHIMA und K.TAKAHASHI: Accomodative behavior of cat pyramidal tract cells investigated with intracellular injection of currents. *Exp.Brain Res.* 5, 173-188 (1968).

- 93 KRNJEVIC, K., M. RANDIC und D.W. STRAUGHAN: Nature of a cortical inhibitory process. *J. Physiol.* 184, 49-77 (1966).
- 94 KUBOTA, M., H. SAKATA, K. TAKAHASHI und M. UNO: Location of recurrent inhibitory synapse on cat pyramidal tract cell. *Proc. Jap. Acad.* 41, 195-197 (1965).
- 95 KUBOTA, K., und K. TAKAHASHI: Recurrent facilitory pathway of the pyramidal tract cell. *Proc. Jap. Acad.* 41, 191-194 (1965).
- 96 KUNO, M.: Excitability following antidromic activation in spinal motoneurons supplying red muscles. *J. Physiol.* 149, 374-393 (1959).
- 97 LANDAU, W. M., G. H. BISHOP und M. H. CLARE: Site of excitation in stimulation of the motor cortex. *J. Neurophysiol.* 28, 1206-1222 (1965).
- 98 LEBLANC, F. E., und J. P. CORDEAU: Modulation of pyramidal tract cell activity by ventrolateral thalamic regions: Its possible role in tremorgenic mechanisms. *Brain Res.* 14, 255-270 (1969).
- 99 LI, C.-L.: Activity of interneurons in the motor cortex. In: *Reticular Formation of the Brain*. Herausg.: H. H. JASPER, S. 459-472. Little, Brown & Co., Boston 1958.
- 100 a LI, C.-L.: Some properties of pyramidal neurons in motor cortex with particular reference to sensory stimulation. *J. Neurophysiol.* 2, 385-394 (1959).
- 100 b LI, C.-L.: Cortical intracellular potentials and their responses to strychnine. *J. Neurophysiol.* 22, 436-450 (1959).
- 101 LI, C.-L.: Cortical intracellular synaptic potentials and direct cortical stimulation. *J. cell. comp. Physiol.* 60, 1-16 (1962).
- 102 LI, C.-L.: Cortical intracellular synaptic potentials in response to thalamic stimulation. *J. cell. comp. Physiol.* 61, 165-179 (1963).
- 103 LLINAS, R., und R. BAKER: A chloride-dependent inhibitory postsynaptic potential in cat trochlear motoneurons. *J. Neurophysiol.* 35, 484-492 (1972).
- 104 LLINAS, R., R. BAKER und W. PRECHT: Blockage of inhibition by ammonium acetate action on chloride pump in cat trochlear motoneurons. *J. Neurophysiol.* 37, 522-533 (1974).
- 105 LORACHER, C., und H. D. LUX: Befunde zur postsynaptischen Disinhibition bei krampfbewirkenden Antimetaboliten. *Pflüg. Arch.* 319, R 133 (1970).

- 106 LORENTO de NO, R.: Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. J. Psychol. Neurol. (Leipzig) 46, 113-117 (1934).
- 107 LORENZO, A. J. de: Electron microscopy of the cerebral cortex. I. The ultrastructure and histochemistry of synaptic junctions. Bull. John Hopkins Press 108, 258-279 (1961).
- 108 LÜTTGAU, H. C.: Weitere Untersuchungen über den Ionentransport durch die erregbare Membran des Ranvierknotens. Pflüg. Arch. 273, 302-328 (1961).
- 109 LUX, H. D.: Ammonium and chloride extrusion: hyperpolarizing synaptic inhibition in spinal motoneurons. Science 173, 555-557 (1971).
- 110 LUX, H. D., D. D. CREUTZFELDT und S. WATANABE: Verhalten postsynaptischer Potentiale kortikaler Nervenzellen bei Änderung des Membranpotentials durch direkt zugeführten Strom. Pflüg. Arch. 281, 59 (1964).
- 111 LUX, H. D., und M. R. KLEE: Intrazelluläre Untersuchungen über den Einfluß hemmender Potentiale im motorischen Cortex. 1. Die Wirkung elektrischer Reizung unspezifischer Thalamuskern. Arch. Psychiat. Nervenkrh. 203, 648-666 (1962).
- 112 LUX, H. D., und C. LORACHER: Intrazelluläre Untersuchungen bei krampf-induzierenden Stoffwechseleingriffen. Symposium über experimentelle Probleme der Epilepsieforschung, Verlagshandlung der Anstalt Bethel, S. 45-58, 1972.
- 113 LUX, H. D., C. LORACHER und E. NEHER: The action of ammonium on postsynaptic inhibition of cat spinal motoneurons. Exp. Brain Res. 11, 431-447 (1970).
- 114 LUX, H. D., und A. C. NACIMIENTO: Membranpotentialveränderungen von Zellen des motorischen Cortex nach Reizung im spezifischen Thalamus. Pflüg. Arch. 278, 66 (1963).
- 115 LUX, H. D., A. C. NACIMIENTO und O. D. CREUTZFELDT: Gegenseitige Beeinflussung von postsynaptischen Potentialen corticaler Nervenzellen nach Reizung in unspezifischen und spezifischen Kernen des Thalamus. Pflüg. Arch. 281, 170-180 (1964).
- 116 LUX, H. D., und D. A. POLLEN: Electrical constants of neurones in the motor cortex of the cat. J. Neurophysiol. 29, 207-220 (1966).
- 117 MARIN-PADILLA, M.: Origin of the pericellular baskets of the pyramidal cells of the human motor cortex: A Golgi study. Brain Res. 14, 633-646 (1969).
- 118 MATSUMOTO, H., G. F. AYALA und R. J. GUMNIT: Neuronal behavior and triggering mechanism in cortical epileptic focus. J. Neurophysiol. 32, 688-703 (1969).

- 119 MERGENHAGEN,D., O.CREUTZFELDT und G.NEUWEILER: Beziehungen zwischen Aktivität kortikaler Neurone und EEG-Wellen im motorischen Kortex der Katze bei Hypoglykämie. Arch. Psychiat. Z.Ges.Neurol. 211, 43-62 (1968).
- 120 van METER,W.G., H.F.OWENS und H.E. HIMWICH: Cortical and rhinencephalic electric potentials during hypoglycemia. Amer.Arch.Neurol.Psychiat. 80, 314 (1958).
- 121 MOTOKIZAWA,M., J.P. REUBEN und H. GRUNDFEST: Ionic permeability of the inhibitory postsynaptic membrane of lobster muscle fibers. J. gen. Physiol. 54, 437-461 (1969).
- 122 NEUNDÖRFER,B.: Neuropsychiatrische Befunde in der Hypoglykämie. Dtsch.med.Wschr. 98, 1722-1723 (1973).
- 123 OSHIMA,T.: Studies of pyramidal tract cells. In: Basic Mechanisms of the Epilepsies. Herausg.: H.H.JASPER, A.A. WARD und A. POPE, S. 253-261. Little, Brown & Co., Boston 1969.
- 124 OZAWA,S., und K. TSUDA: Ionic mechanisms of inhibitory postsynaptic potential of crayfish stretch receptor cell. Intern.Congr.Physiol.Sci., 25 th, Munich, S. 434, 1971.
- 125 PAINTAL,A.S.: Intramuscular propagation of sensory impulses. J.Physiol. 148, 240-251 (1959).
- 126 PALADE,G.E., und S.L. PALAY: Electron microscope observations of interneuronal and neuromuscular synapses. Anat.Rec. 118, 335 (1954).
- 127 PALAY,S.L.: Synapses in the central nervous system. J.biophys. biochem.cytol. 2, 193-202 (1956).
- 128 PALAY,S.L., S.M.McGEE-RUSSELL,S. GORDON und M.A. GRILLO: Fixation of neural tissue for electron microscopy by perfusion with solutions of osmium tetroxide. J.cell. Biol. 12, 385-410 (1962).
- 129 PASSONEAU,J.V.: Energy metabolites in experimental seizures. In: Basic Mechanisms of the Epilepsies. Herausg.: H.H.JASPER, A.A. WARD und A.POPE, S. 98, Little, Brown & Co., Boston 1969.
- 130 PATTON,H.D., und V.E. AMASSIAN: Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. J.Neurophysiol. 17, 345-363 (1954).
- 131 PETERS,E.L., und D.B. TOWER: Glutamic acid and glutamine metabolism in cerebral cortex after seizures induced by methionine sulfoximine. J.Neurochem. 5, 80 (1959).
- 132 PHILLIPS,C.G.: Intracellular records from Betz cells in the cat. Quart.J.exp.Physiol. 41, 58-69 (1956).
- 133 PHILLIPS,C.G.: Actions of antidromic pyramidal volleys on single Betz cells in the cat. Quart.J.exp.Physiol. 44, 1-25 (1959).

- 134 POLLEN,D., und C.AJMONE-MARSAN: Cortical inhibitory post-synaptic potentials and strychninization. J.Neurophysiol. 28, 342-358 (1965).
- 135 POLLEN,D.A., und H.D. LUX: Conductance changes during inhibitory postsynaptic potentials in normal and strychninized cortical neurons. J.Neurophysiol. 29, 369-381 (1966).
- 136 PRICE,H.L., und R.D.DRIPPS: Chapter 7. General Anesthetics. II. Volatile Anesthetics. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Fourth Edition. Herausg.: L.S. GOODMAN und A. GILMAN, S.81. The Macmillan Co., New York 1970.
- 137 PURPURA,D.P., und J.G.McMURTY: Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. J.Neurophysiol. 28, 166-185 (1965).
- 138 PURPURA, D.P., und R.J. SHOFER: Cortical intracellular potentials during augmenting and recruiting responses. I.Effects of injected hyperpolarizing currents on evoked membrane potential changes. J.Neurophysiol. 117-132 (1964).
- 139 PURPURA,D.P., R.J. SHOFER und F.S.MUSGRAVE: Cortical intracellular potentials during augmenting and recruiting responses. II. Patterns of synaptic activities in pyramidal and nonpyramidal tract neurons. J.Neurophysiol. 27, 133-151 (1964).
- 140 RAABE,W., und R.J. GUMNIT: Disinhibition in cat motor cortex by ammonia. J.Neurophysiol. 38, 347-355 (1975).
- 141 RAABE,W., und H.D. LUX: Hyperpolarizing inhibition in cat neocortex. Brain Res. 52, 389-393 (1973).
- 142 RAMON-Y-CAJAL,S.: Histologie de système nerveux de l'homme et des vertébrés. Bd. 2. Maloine, Paris 1911 .
- 143 REINOSO-SUAREZ, F.: Topographischer Hirnatlas der Katze. E. Merck A.G., Darmstadt 1961.
- 144 ROBERTIS, E. de: Ultrastructure and cytochemistry of the synaptic region: The macromolecular components involved in nerve transmission are being studied. Science 156, 907-914 (1967).
- 145 ROBERTIS,E. de, IRALDI,A.P. de, G. RODRIGUEZ und C.J.GOMEZ: On the isolation of nerve endings and synaptic vesicles. J.Biophys.Biochem.Cytol. 9, 229-242 (1961).
- 146 ROSENTHAL, J., H.J.WALLER und V.E. AMASSIAN: An analysis of the activation of motor cortical neurons by surface stimulation. J.Neurophysiol. 30, 844-858 (1967).

- 147 a SAWA, M., S. KAJI und T.HANAI: Actions of stimulation to medullary pyramid on single neurones in cat's motor cortex. *Folia psychiat.neurol.jap.* 14, 316-346 (1960).
- 147 b SAWA, M., N. MARUYAMA und S. KAJI: Intracellular potentials during electrically induced seizures. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 15, 209-220 (1963).
- 148 SCHLAG, J.: Reactions and interactions to stimulation of the motor cortex of the cat. *J.Neurophysiol.* 29, 44-71 (1966).
- 149 SCHLAG, J., und R.BALVIN: Sequence of events following synaptic excitation of pyramidal neurons of the motor cortex. *J.Neurophysiol.* 27, 334-365 (1954).
- 150 SCHWAN, H.P.: Determination of Biological Impedances. In: *Physical Techniques in Biological Research Vol. VI., Electro-physiological Methods, Part B, Herausg.: W.L. NASTUK, S. 323-407. Academic Press, London, New York 1963.*
- 151 SCHWAN, H.P.: Electrode polarization impedance and measurements in biological materials. *Ann.N.Y.Acad.Scie.* 148, 191-209 (1968).
- 152 SHAW, R.K., und J.D. HEINE: Effect of insulin on nitrous constituents of rat brain. *J.Neurochem.* 12, 527 (1965).
- 153 SHERRINGTON, C.S.: Decerebrate rigidity and reflex coordination of movements. *J.Physiol.* 22, 319-332 (1898).
- 154 SPEHLMANN, R., O.D.CREUTZFELDT und R.JUNG: Neuronale Hemmung im motorischen Cortex nach elektrischer Reizung des Caudatum. *Arch.Psychiat.Nervenkrh.* 201, 332-354 (1960).
- 155 STEFANIS, C., und H. JASPER: Intracellular microelectrode studies of antidromic responses in cortical pyramidal tract neurons. *J.Neurophysiol.* 27, 828-854 (1964).
- 156 STEFANIS, C., und H.JASPER: Recurrent collateral inhibition in pyramidal tract neurons. *J.Neurophysiol.* 27, 855-877 (1964).
- 157 STERIADE, M., M. DESCHENES und G. OAKSON: Inhibitory processes and interneuronal apparatus in motor cortex during sleep and waking. I. Background firing and responsiveness of pyramidal tract neurones and interneurons. *J.Neurophysiol.* 37, 1065-1092 (1974).
- 158 STONE, W.E.: Actions of convulsants: neurochemical aspects. In: *Basic Mechanisms of the Epilepsies. Herausg.: H.H.JASPER, A.A. WARD und A.POPE, S. 184-193. Little, Brown & Co., Boston 1969.*
- 159 STONE, W.E., J.K.TEWS und E.N. MITCHELL: Chemical concomitants of convulsive activity in the cerebrum. *Neurology* 10, 241 (1960).

- 160 SUZUKI, H., und Y. TUKAHARA: Recurrent inhibition of the Betz cell. *Jap. J. Physiol.* 13, 386-398 (1963).
- 161 SZENTAGOTHAÏ, J.: The synapses of short local neurons in the cerebral cortex. *Symp. Biol. Hung.* 5, 251-276 (1965).
- 162 TAKAHASHI, K.: Slow and fast groups of pyramidal tract cells and their respective membrane properties. *J. Neurophysiol.* 28, 908-924 (1965).
- 163 TAKAHASHI, K., K. KUBOTA und M. UNO: Recurrent facilitation in cat pyramidal tract neurons. *J. Neurophysiol.* 30, 22-34 (1967).
- 164 TAKEUCHI, A., und N. TAKEUCHI: Anion permeability of the inhibitory postsynaptic membrane of the crayfish neuromuscular junction. *J. Physiol.* 191, 575-590 (1967).
- 165 TAKEUCHI, A., und N. TAKEUCHI: Variations in permeability properties of inhibitory postsynaptic membrane of the crayfish neuromuscular junction when activated by different concentrations of GABA. *J. Physiol.* 217, 341-358 (1971).
- 166 TEWS, J. K., S. H. CARTER und W. E. STONE: Chemical changes in brain during insulin hypoglycemia and recovery. *J. Neurochem.* 12, 679-693 (1965).
- 167 TEWS, J. K., und W. E. STONE: Free amino acids and related compounds in brain and other tissues: effects of convulsant drugs. In: *Progr. in Brain Res.* 16, 135 (1965).
- 168 TIMIRAS, P. S., D. M. WOODBURY und L. S. GOODMAN: Effect of adrenalectomy, hydrocortisone acetate and desoxycorticosterone acetate on brain excitability and electrolyte distribution in mice. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 112, 80 (1954).
- 169 TOWER, D. B.: Interrelationship of oxidative and nitrogen metabolism with cellular nutrition and function in the central nervous system. *Amer. J. clin. Nutr.* 12, 308 (1963).
- 170 TOYAMA, K., N. TSUKAHARA und M. UNO: Nature of the cerebellar influences upon the red nucleus neurons. *Exp. Brain Res.* 4, 292-309 (1968).
- 171 TRENDLENBURG, P.: Ammoniak und Ammoniumsalze. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie* Bd. 1. Herausg.: A. HEEFTE, W. HEUBNER, O. EICHLER und A. FARAH, S. 470. Springer, Berlin 1923.
- 172 VIETH, J.: Biopotentiale. *Elektromedizin* 15, 99-111 (1970).
- 173 VIETH, J.: Das hemmende Prinzip im Zentralnervensystem, eine syndromgenetische Analyse. *Habilitationsschrift, Med. Fakultät d. Universität Erlangen-Nürnberg*, 146 S., 1970.

- 174 VIETH, J., und U.KNEISE: Depression und Potentiation in
corticalen Zellen. Pflüg.Arch. 307, 126 (1969).
- 175 VIETH, J., U. KNEISE und J.KÄFERLEIN: Evozierte Ent-
hemmung und Bahnungsminderung in kortikalen Nervenzellen.
Arch.Psychiat. Nervenkrh. 218, 271-290 (1974).
- 176 VIETH, J. U.KNEISE und K.KOMPOSCH: Cortical intracellular
responses to interacting stimuli. Electroenceph. clin.
Neurophysiol. 27, 680-681 (1969).
- 177 VIETH, J., und K.KOMPOSCH: Zum Mechanismus evozierter
Depression in kortikalen Zellen. Pflüg.Arch. 316, R 83
(1970).
- 178 WATANABE, S., und O.D. CREUTZFELDT: Spontane postsynaptische
Potentiale von Nervenzellen des motorischen Cortex der
Katze, Exp.Brain Res. 1, 48-64 (1966).
- 179 WILSON, V.J., und P.R.BURGESS: Disinhibition in the cat
spinal cord. J.Neurophysiol. 25, 392-404 (1962).
- 180 WOODBURY, J.W.: The cell membrane: ionic and potential
gradients and active transport. In: Physiology and Bio-
physics, Section I, Biophysics of the Cell Membrane.
Herausg.: T.C. RUCH und H.D.PATTON, S. 1-25. W.B. Saunders,
Philadelphia, London 1966.

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die durch ihre wertvolle Hilfe zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. J.B. Vieth für die vielen technischen Hilfen bei der Durchführung und Auswertung der Untersuchungen, die ständige Bereitwilligkeit zu engagierter Diskussion und die mir gewährte große Selbständigkeit bei der gesamten Bearbeitung des Themas.

Herrn Prof. Dr. H.H. Wieck, Direktor der Universitäts-Nervenklinik mit Poliklinik, habe ich für die Bereitschaft zu danken, mich in seinem Hause mit großzügiger materieller Unterstützung die Untersuchungen zu dieser Arbeit durchführen zu lassen.

Dank schulde ich weiterhin Frau J. Käferlein und Frau B. Backer für ihre unentbehrliche Unterstützung insbesondere bei der operativen Präparation der Versuchstiere sowie Frau H. Haller und Frau Husemann für die aufwendigen, mühevollen zeichnerischen und photographischen Arbeiten.

Für die Benutzung einer großen Anzahl von Geräten, die ich im Rahmen des Forschungsauftrages von Prof. Dr. J.B. Vieth (Vi 36/1-8) verwenden konnte, danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Schließlich möchte ich vor allem auch meine Eltern nennen, die mir Studium und Promotion ermöglichten und denen diese Arbeit in Dankbarkeit gewidmet sein soll.

Lebenslauf

Am 13. September 1949 wurde ich als Kind der Eheleute Rudolf und Margarete Faust in dem Dorf Ipsheim (Mittelfranken) geboren. Hier besuchte ich von 1955 bis 1959 die Volksschule und wechselte dann an das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium der benachbarten Kleinstadt Bad Windsheim, wo ich 1968 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1968/1969 begann ich an der Universität Erlangen das Studium der Humanmedizin, bestand 1969 das Vorphysikum und 1971 das Physikum. In den klinischen Semestern konnte ich 1973 zwischenzeitlich mit Hilfe eines Stipendiums 6 Monate an der Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, London, studieren. 1975 beendete ich meine Hochschulausbildung in Erlangen mit dem Staatsexamen.

Im gleichen Jahr heiratete ich die Medizinstudentin Roswitha Brather, die damals gerade das Examen begonnen hatte.

Nach meiner einjährigen Medizinalassistentenzeit (Chirurgie, Anästhesie und Intensivmedizin, Innere Medizin und Dermatologie) leistete ich den 15-monatigen Wehrdienst als Truppenarzt ab.

Zum Zeitpunkt der Promotion arbeite ich als Assistenzarzt an der Neurologischen Klinik des Kreiskrankenhauses Herford (Chefarzt Prof. Dr. med. M. Gottschaldt), wo ich Ende 1977 die angestrebte Weiterbildung zum Facharzt für Neuropsychiatrie begann.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990